

**ГРИГОРЕНКО О. О.**

**ШАБЛИКІНА О. В.**

# **СУЧАСНІ МЕТОДИ ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ**



**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

**О. О. ГРИГОРЕНКО  
О. В. ШАБЛИКІНА**

**СУЧАСНІ МЕТОДИ  
ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ**

**Друге видання**

Підручник  
для студентів хімічного факультету

**КИЇВ 2021**

УДК 546.057

Рецензенти:

д-р хім. наук, проф. М. В. Вовк  
(Інститут органічної хімії НАН України),  
к-т хім. наук, старш. наук. співроб. І. С. Кондратов  
(Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України),

*Рекомендовано до друку вченою радою хімічного факультету  
(протокол № 6 від 19 лютого 2020 року)*

*Ухвалено науково-методичною радою  
Київського національного університету імені Тараса Шевченка  
(протокол № 3-21 від 23 березня 2021 року)*

**Григоренко О. О.**

Сучасні методи органічного синтезу (2-ге видання) : підручник для студ. хім. ф-ту / О. О. Григоренко, О. В. Шаблікіна. – Київ, 2021. – 560 с.

Розглянуто найбільш вагомі для сучасного органічного синтезу перетворення. Представлений матеріал включає: уявлення про рівні окиснення органічних молекул, важливі способи трансформації функціональних груп, способи добування та використання металорганічних сполук, паладій-каталізовані реакції сполучення, генерування та реакційну здатність енолятів, теоретичні та практичні аспекти синхронних реакцій, а також методи побудови певних структурних фрагментів, зокрема, три-, чотири-, п'яти- та шестичленних карбоциклів.

Для студентів ОС "Магістр" і "Доктор філософії" за спеціальністю "Хімія", зокрема, спеціалізацій "Органічна хімія" та "Хімія природних сполук", також рекомендовано викладачам і науковцям, що працюють у галузі хімії та суміжних наук.

УДК 547.057

© Григоренко О. О., Шаблікіна О. В., 2021

## ВСТУП

Сучасний органічний синтез постає як складна та багатогранна галузь хімічної науки, опанування якої на достатньо високому рівні потребує поглибленого вивчення. У провідних світових університетах цій меті слугують курси за вибором на кшталт "Advanced organic chemistry", що передбачають попереднє опанування базового курсу органічної хімії і присвячені вивченню цієї дисципліни на новому рівні підвищеної складності. На кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка цю роль виконують спеціальні курси "Методологія органічного синтезу" та "Новітні методи органічного синтезу", програму яких і охоплює цей підручник. Варто зазначити, що натеper серед навчальної та навчально-методичної літератури у вищій школі наявно достатньо багато підручників і посібників, у яких викладено теоретичний матеріал з загального курсу "Органічна хімія", як українською мовою, так і іноземних. У той же час відчувається нестача українських видань, які були б присвячені розгляду сучасних методів органічного синтезу на поглибленому рівні, хоча при цьому зарубіжні аналоги існують (зокрема, книги В. А. Сміта та А. Д. Дільмана "Основы современного органического синтеза", Ф. Кері та Р. Сандберга "Advanced organic chemistry" тощо).

Цей підручник має назву "Сучасні методи органічного синтезу", але він охоплює не лише ті підходи, що були розроблені в останні десятиліття: він є спробою відображення стану методології органічного синтезу в тому вигляді, у якому вона існує натеper. Таким чином, розгляд класичних методів переживується з більш новітніми. Тим не менш, оскільки становлення нової реакції як синтетичного методу потребує не менш як 10–20 років, значна частина перетворень, що розглядається, була розроблена ще наприкінці ХХ – початку ХХІ століття. Матеріал викладено відповідно до п'яти груп синтетичних методологій: перетворення функціональних груп, реакції метало- та інших елементоорганічних сполук, перетворення карбонільних сполук та їх аналогів, синхронні процеси та утворення типових

карбоциклічних систем. Серед підходів, що обговорюються в підручнику, варто окремо відзначити асиметричні методи окиснення та відновлення (зокрема, реакції Шарплеса), реакції паладій- та купрум-каталізованого крос-сполучення (Сузуки – Мійяури, Бухвальда–Хартвіга, Чена – Лема та багато інших), реакції алілборонових та алілсиланових похідних, альдольні реакції Еванса, сучасні варіанти олефінування, реакції метатезису та [3+2] циклоприєднання, реакції Кулінковича та фотохімічного [2+2] циклоприєднання тощо.

Оскільки органічний синтез не стоїть на місці та бурхливо розвивається, будь-який підручник такого типу через деякий час потребуватиме оновлення. Деякі з найновіших методологій, що на сьогодні знаходяться у завершальній фазі свого становлення як загальноновживані синтетичні методи, не увійшли до розгляду (зокрема, реакції метал-каталізованої C–H активації, новітні радикальні процеси, реакції фоторедокс-сполучення, органокаталіз та інші); тому автори передбачають розширення матеріалу підручника в наступних його виданнях.

Підручник орієнтовано на студентів ОС "Магістр" та "Доктор філософії" за спеціальністю "Хімія", зокрема спеціалізацій "Органічна хімія" та "Хімія природних сполук". Тим не менш, він буде корисним для викладачів, науковців та інших спеціалістів у галузі хімії та суміжних наук.

Автори висловлюють подяку Трибрату Олександрю, Івону Євгену, Кохану Сергію та Філатовій Марії, які допомагали з підготовкою видання; колегам з кафедри органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка, і в першу чергу д.х.н., проф. Комарову Ігорю Володимировичу, без якого свого часу неможливою була б поява відповідних дисциплін та д.х.н., проф. Ковтуненку Володимирю Олексійовичу за монографію "Карбаніони. Добування та алкілювання", яка надихнула на створення відповідних розділів підручника; д.х.н., проф. Толмачову Андрію Олексійовичу за натхнення та підтримку, а також Андрію Якименку за фотографії для обкладинки.

## 1. Ізогіпсичні перетворення функціональних груп: заміщення та елімінування

Усе різноманіття класів органічних сполук можна розділити на декілька груп, взявши за основу класифікації формальний рівень окиснення атома Карбону відповідної функціональної групи. Як наслідок, перетворення функціональних груп органічних молекул будуть поділятися на дві категорії: ті, що відбуваються в межах одного рівня окиснення, та перетворення, які проходять зі зміною рівня окиснення. До першої групи, представленої переважно реакціями приєднання, елімінування та заміщення, застосовують термін "*ізогіпсичні перетворення*". Реакції другої групи є фактично окисно-відновними процесами і називаються "*неізогіпсичні перетворення*".

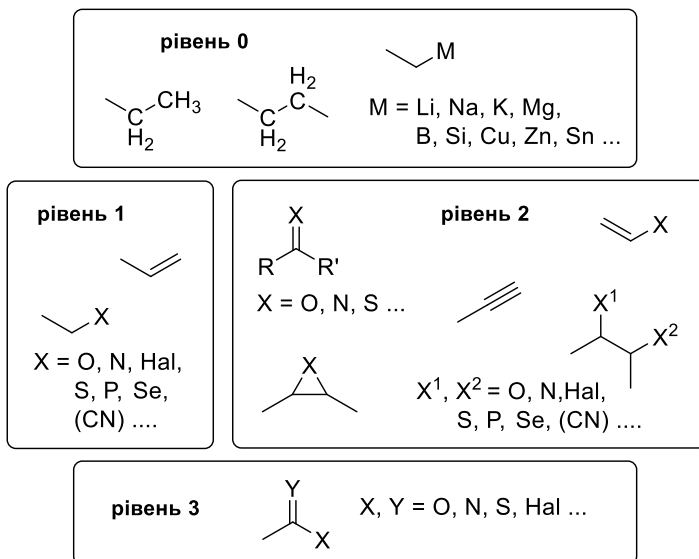
В цьому розділі висвітлено два взаємопов'язаних типи ізогіпсичних перетворень – *заміщення та елімінування*, які в класичній моделі часто є конкурентними одне до одного. Також на початку розділу наведено класифікацію функціональних груп за типом окиснення.

### 1.1. Класифікація функціональних груп за рівнем окиснення

Відразу слід наголосити, що при визначенні рівня окиснення молекули та типу перетворення – ізогіпсичне чи неізогіпсичне – слід враховувати *сумарний* рівень окиснення *сусідніх* атомів Карбону, а не кожного з них окремо.

До *нульового рівня окиснення* відносять алкани, а також всі похідні, де атом Карбону зв'язаний із атомом меншої електронегативності (рис. 1.1), тобто металоорганічні сполуки, алкілсилани, органічні похідні Бору тощо.

Похідні *першого рівня окиснення* представлено сполуками зі зв'язком C=C та молекулами, де є один одинарний зв'язок між атомом Карбону та гетероатомом із більшою електронегативністю. Отже, до цієї групи відносяться алкени, прості аліфатичні спирти, аміни, алкілгалогеніди, меркаптани, фосфіни тощо.



**Рис. 1.1**

*Другий рівень окиснення* включає алкіни, різноманітні похідні альдегідів і кетонів (зокрема еноли, енаміни), вінілгалогеніди та сполуки, будова яких аналогічна епоксидам і віцинальним діолам. Сполуки другого рівня окиснення також утворюються комбінацією двох груп першого рівня.

До *третього рівня окиснення* належать карбонові кислоти та їхні похідні – естери, аміди, ангідриди тощо. Також функціональні групи третього рівня окиснення утворюються шляхом поєднання груп першого та другого рівня.

Окремим (і дещо суперечливим) випадком є нітрили: фактично нітрильна група належить до третього рівня окиснення, але, якщо розглядати фрагмент CN як псевдогалогенід, нітрили можна формально віднести до першого рівня. Така неоднозначність пов'язана з тим, що внаслідок приєднання або відщеплення CN-групи змінюється карбоний скелет молекули.

Найвищим рівнем окиснення є *четвертий*, що відповідає діоксиду Карбону та похідним вугільної (карбонатної) кислоти. З іншого боку, практично всі синтетично значущі реакції карбонатів аналогічні перетворенням карбонових кислот третього рівня.

Нижче буде детально розглянуто процеси, що відбуваються в межах першого та третього рівнів окиснення. Тим не менш, варто коротко охарактеризувати аналогічні перетворення сполук нульового та другого рівня.

*Ізогісичні перетворення нульового рівня* – це здебільшого ізомеризація алкану в алкан і металювання за зв'язком C–H. Перший тип реакцій не знайшов широкого застосування в тонкому органічному синтезі, хоча активно використовується в промисловості для переробки нафтопродуктів. Металювання, натомисть, відіграє величезну роль у сучасному органічному синтезі та буде детально проаналізовано в наступних розділах.

*Ізогісичні перетворення другого рівня* багато в чому схожі на перетворення першого, менше – третього рівня, тому також тут детально не розглядаються. Рекомендується самостійно ознайомитись із деякими здобутками останніх років у цій сфері, зокрема:

- енантіоселективне розкриття епоксидів та азиридинів;
- сучасні модифікації реакції Кучерова, наприклад, із використанням  $\text{CH}_3\text{Au}(\text{PPh}_3)$ ;
- *перегрупування Мейнвальда* – перетворення епоксидів у карбонільні сполуки.

## 1.2. Перетворення першого рівня

До таких перетворень належать реакції нуклеофільного заміщення в аліфатичних сполуках і взаємоперетворення функціональних груп (без розриву зв'язку Карбон–гетероатом), реакції елімінування та зворотні їм процеси приєднання до подвійних зв'язків.

Деякі класичні реакції аліфатичного нуклеофільного заміщення детально розглядаються в загальному курсі органічної хімії, тому тут наведемо лише їх перелік:

- перетворення спиртів на галогеніди дією неорганічних галогеноангідридів ( $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$  тощо) та аналогічних реагентів;
- заміна одного галогену іншим; препаративну цінність мають, зокрема, класична *реакція Фінкельштейна* (перетворення менш активних хлоро- та бромалканів на більш активні йодопохідні, яке відбувається за механізмом  $\text{S}_{\text{N}}2$ ) і заміщення атомів Cl, Br, I на F;



- алкілювання амінів, алкоголятів (*реакція Вільямсона*), сульфідів, фосфінів, фосфітів, сульфінкових кислот та інших гетероатомних нуклеофілів алкілгалогенідами та естерами сульфо кислот.

Останній пункт належить до категорії нуклеофільного заміщення за характером перетворення алкілгалогеніду, але з позиції аміну, спирту (алкоголяту), сульфиду тощо – це перетворення функціональної групи першого рівня, яке відбувається без розриву зв'язку Карбон–гетероатом. Серед інших реакцій цього типу варто згадати ацилювання амінів та спиртів похідними карбонових, сульфонових та фосфатних кислот (особливе значення має синтез мезилатів і тозилатів – активних субстратів із хорошою відхідною групою). Ацилювання амінів і спиртів найчастіше відбувається при дії активованих похідних карбонових кислот, тому це питання буде висвітлено в розділі 1.3, який стосується перетворень третього рівня.

Подальший розгляд перетворень першого рівня буде зосереджено на елімінуванні та реакції Міцунобу; також буде згадано про заміщення групами першого рівня карбоксильної групи.

### **1.2.1. Елімінування**

Серед класичних реакції елімінування в тонкому органічному синтезі більш широко застосовуються перетворення, що відбуваються за механізмом E2, оскільки реакції за механізмом E1 часто супроводжуються перегрупуваннями карбокатионів та іншими небажаними процесами. Варто підкреслити, що механізм E2 зумовлює *анти*-стереохімію елімінування.

В класичному варіанті елімінування ми переважно маємо справу з відщепленням від основного карбонового скелету молекули галогеноводню (частіше – HI або HBr, рідше – HCl), сульфонових кислот, амоній катіона (найчастіше  $\text{Me}_3\text{NH}^+$ ), зрідка – карбонової кислоти (здебільшого  $\text{CF}_3\text{COOH}$  та  $\text{AcOH}$ ).

Деякі із процесів елімінування, наприклад, за участю четвертинних амонійних солей та карбоксилатів, можуть відбуватися термічно, особливо, якщо внаслідок реакції утвориться спряжений подвійний зв'язок. В інших випадках елімінування потребує присутності основи, яка полегшує відхід протону. Приклади рі-

зних за характером і силою основ, які можуть використовувати-ся для елімінування, наведені на рис. 1.2.

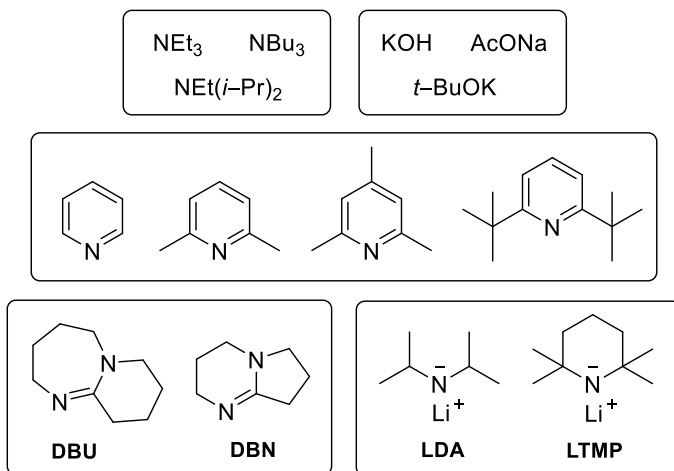


Рис. 1.2

Вибір основи визначається тим, наскільки легко відбувається елімінування в конкретному випадку. Так, елімінування HI, внаслідок якого утворюється циклогексеновий фрагмент, відбувається в присутності порівняно м'якої основи – DBU (схема 1.1a), відщеплення HBr від ациклического нерозгалуженого ланцюга потребує більш сильного *трет*-бутилату Калію (схема 1.1b), а для елімінування фенілсульфонової кислоти та формування спряженого з карбонільною групою кратного зв'язку у складі дигідро- $\alpha$ -пірону достатньо навіть триетиламіну (схема 1.1c).

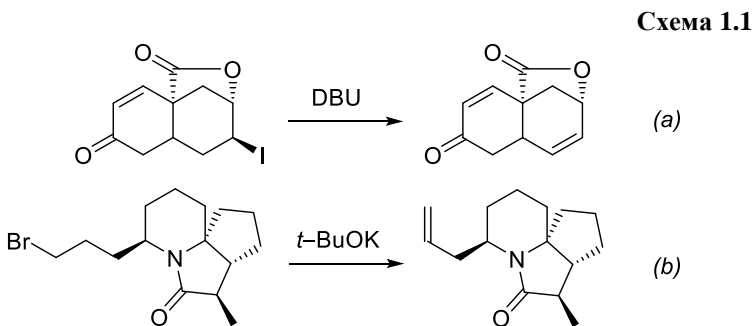
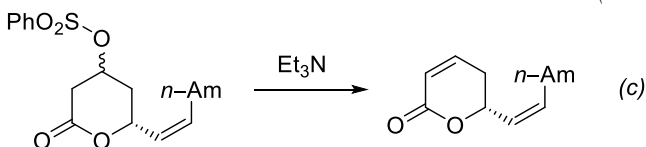


Схема 1.1 (закінчення)



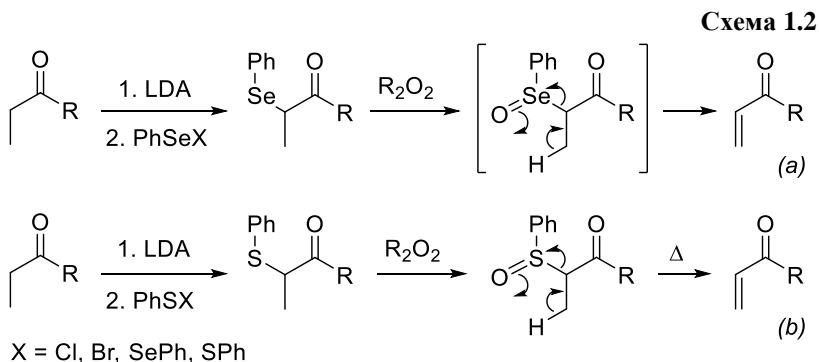
В сучасному органічному синтезі як метод одержання ненасичених сполук все частіше використовується *елімінування селеноксидів* (дещо рідше – *сульфоксидів*). В першу чергу цей метод зручний для синтезу  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук – кетонів, естерів і третинних амідів.

Перетворення карбонільної сполуки на її  $\alpha,\beta$ -ненасичену похідну проводиться в декілька стадій: одержання відповідних селенідів / сульфідів і їхнє окиснення з подальшим елімінуванням. Існують різноманітні підходи до отримання селенідів та сульфідів. У більшості з них селено- чи меркаптогрупа вводиться в  $\alpha$ -положення карбонільної сполуки електрофільно шляхом селенування (сульфидування) відповідних енолятів або шляхом селенолактонізації (процес, аналогічний йодолактонізації, див. нижче розділ 2.5). Серед нуклеофільних методів слід відзначити звичайне заміщення за участю фенілселенід-аніону або тіофенолят-аніону та  $S_N2$ -активних субстратів (це можуть бути, зокрема,  $\alpha$ -галогенопохідні карбонільних сполук) та каталізоване кислотами розкриття епоксидів.

Розглянемо детальніше найбільш популярну методику – селенування (сульфидування) через еноляти, окиснення пероксидами та елімінування (схема 1.2).

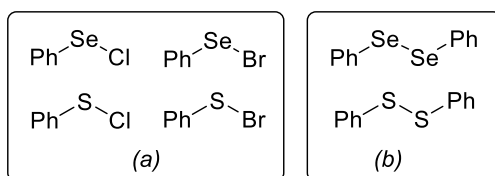
Перші дві стадії – генерування еноляту та селенування (сульфидування) – проводяться одноколбовим методом. Як окисники можуть бути застосовані різні види пероксисполук: пероксид водню, карбонові надкислоти, диметилдіоксиран. У випадку селенідів окиснення пероксидом водню проводиться за кімнатної температури, а надкислотами та диметилдіоксираном – за більш низьких температур, після чого елімінування фенілселенистої кислоти та утворення цільових алкенів відбувається, як правило, спонтанно (схема 1.2а). Сульфоксиди є більш стійкими сполу-

ками, тому можуть бути виділені (схема 1.2b), а їх елімінування проходить лише при нагріванні приблизно до 100 °С.



Елімінування селеноксидів (сульфоксидів) є перициклічним сигматропним процесом.

Галогенопохідні фенілхалькогенідів (рис. 1.3a) є реакційноздатними сполуками, і саме вони найчастіше застосовуються для електрофільного селенування та сульфидування.



**Рис. 1.3**

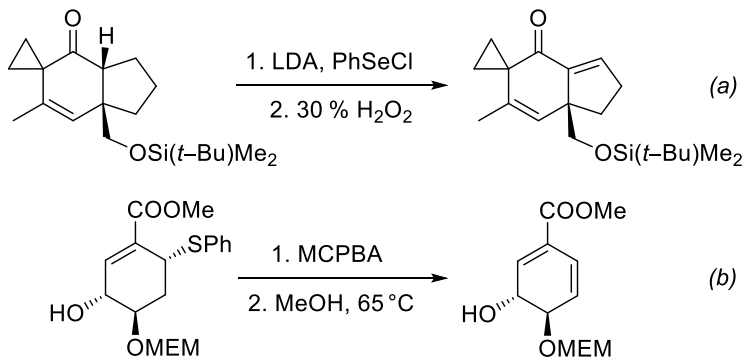
Реакційна здатність дифенілдисульфідів та дифенілдиселенідів (рис. 1.3b) помітно нижча (інколи недостатня для взаємодії з енолятами кетонів), але ці сполуки добре реагують з енолятами естерів, третинних амідів та відповідних похідних імінів.

Головними перевагами елімінування селеноксидів у порівнянні з класичними відхідними групами є м'які умови перетворення (більшість реакцій відбуваються за кімнатної температури) і висока стереоспецифічність. Важливо також і те, що відщеплення селеноксидів відбувається в неосновному середовищі, що дозволяє уникнути багатьох побічних реакцій: навіть якщо

отримання селенідів потребує генерування металоорганічних похідних, цей процес проводиться за дуже низьких температур.

Наведемо два приклади елімінування фенолселенокису (схема 1.3a) та фенолсульфокису (схема 1.3b) з поліфункціональних сполук і підкреслимо, що отримати наведені продукти шляхом елімінування за класичних умов було б майже неможливо.

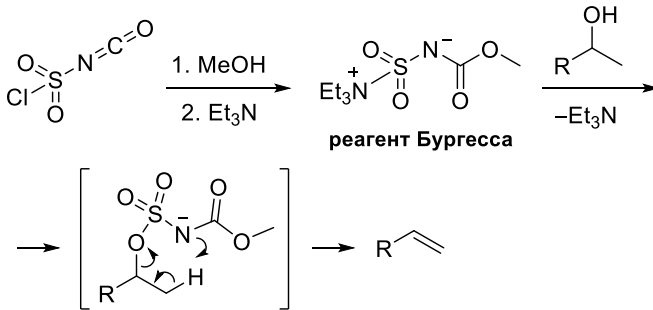
Схема 1.3



*Дегідратація спиртів* та інших гідроксивмісних похідних в рамках класичної препаративної хімії завжди була однією із "проблемних" реакцій, оскільки супроводжувалась великою кількістю побічних процесів. Більшість небажаних перетворень пов'язано з тим, що відщеплення води від спирту потребує сильноокислого середовища. На противагу цьому, в сучасному органічному синтезі для здійснення дегідратації спиртів в нейтральному середовищі з успіхом використовується, зокрема, *реагент Бургеса*.

Реагент Бургеса придатний не лише для дегідратації вторинних та деяких третинних спиртів; його також можна застосувати для перетворення первинних амідів на нітрили та формамідів – на ізонітрили. Цей реагент є комерційно доступним (щоправда, температура при його зберіганні не має перевищувати –20 °С) або ж може синтезуватися в лабораторії (схема 1.4). Елімінування відбувається стереоспецифічно як *син*-процес (на противагу класичному механізму E2, де утворюється *анти*-продукт).

Схема 1.4

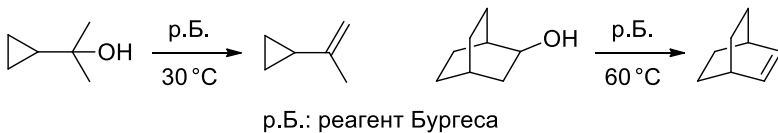


Окрім нейтральних умов та стереоспецифічності, перевагою використання реагенту Бургесса є синхронний механізм елімінування (схема 1.4), що дозволяє уникнути карбокатионних перегрупувань.

Дегідратація з використанням реагенту Бургесса все ж має ряд обмежень. По-перше, потрібен попередній захист усіх нуклеофільних за нейтральних умов груп субстрату. По-друге, у більшості випадків дегідратація вимагає підвищеної температури. Також потрібно враховувати, що дія реагента Бургесса на деякі субстрати може спричиняти складні перегрупування.

Тим не менш, цей метод є незамінним для субстратів, дегідратація яких за класичних умов неможлива без руйнування чи перебудови карбонового скелету (схема 1.5).

Схема 1.5

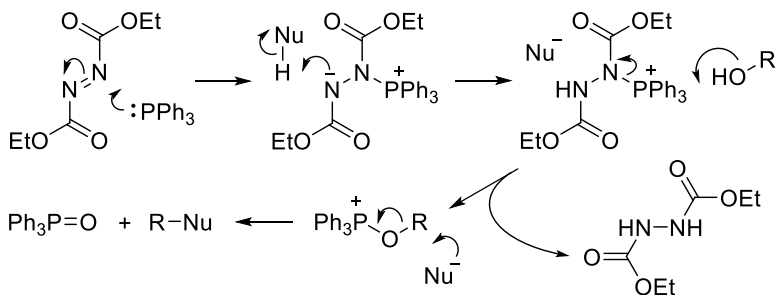


Іншими практично значимими методиками *син*-елімінування є два класичні синхронні процеси: розклад *N*-оксидів (елімінування за Коупом) та розклад ксантогенатів (елімінування за Чугасвим).

### 1.2.2. Реакція Міцунобу

Реакція Міцунобу є практично універсальним стереоселективним методом нуклеофільного заміщення гідроксильної групи вторинних і первинних спиртів. Це – мультикомпонентний процес (у міжмолекулярній реакції беруть участь чотири вихідні речовини), який насправді є поєднанням нуклеофільного заміщення, окиснення та відновлення. На схемі 1.6 наведено механізм реакції Міцунобу.

Схема 1.6



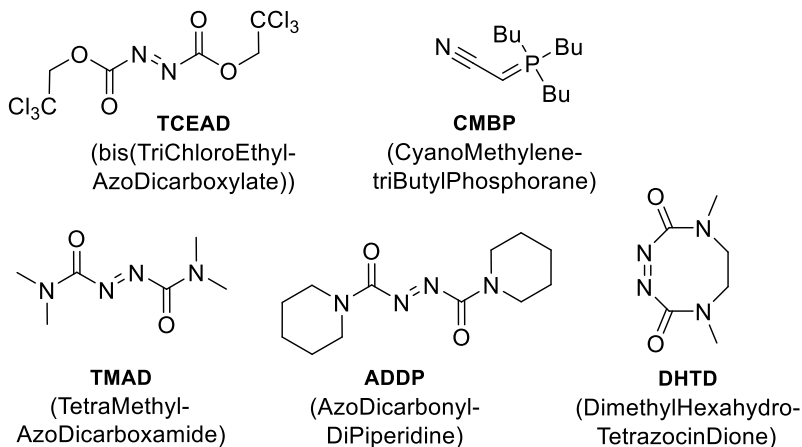
Характер кожної зі стадій перетворення є визначальним для кола реагентів, здатних вступати в цю реакцію. Так, депротонування нуклеофілу здійснюється гідрозид-аніоном, що висуває вимогу до кислотності нуклеофілу:  $pK_a < 11-15$ , нижня межа стосується переважно міжмолекулярних реакцій, верхня – внутрішньомолекулярних. Те, що в реакцію Міцунобу вступають лише первинні та вторинні спирти, обумовлено механізмом нуклеофільного заміщення трифенілфосфонієвої солі, яке відбувається виключно як  $S_N2$ -процес; саме тому третинні спирти або взагалі не зазнають заміщення ОН-групи в умовах реакції Міцунобу, або дають продукт відщеплення води за механізмом  $E2$ .

Не зайвим буде згадати, що елімінування як побічний процес можливий також і у випадку вторинних спиртів. Ще одним недоліком реакції Міцунобу є необхідність відділяти продукт від нецільових компонентів реакційної суміші –  $Ph_3P=O$ ,  $(HNCOOEt)_2$ , – що інколи викликає серйозні труднощі.

Однак, попри деякі обмеження, реакція Міцунобу має ряд безсумнівних переваг, що роблять її цінним інструментом орга-

нічного синтезу. Цей метод визначається не лише м'якими умовами та високою стереоселективністю, але й толерантністю до багатьох досить активних функціональних груп: у молекулі субстрату можуть бути присутніми й електрофільний фрагмент алкілгалогеніду (див. нижче схему 1.8a), і нуклеофільна аміногрупа.

Для проведення цієї реакції, окрім спирту та нуклеофілу, необхідні ще два реагенти: фосфін і сполука, яка містить азогрупу, спряжену з електроноакцепторним залишком.



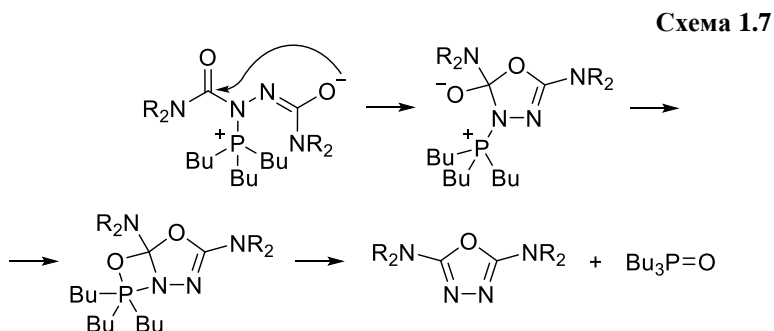
**Рис. 1.4**

Серед фосфінів найбільш популярним у цій реакції (як і взагалі в органічному синтезі), є, звісно, трифенілфосфін. Це – зручний у використанні (малотоксичний, кристалічний і стійкий на повітрі) та відносно дешевий реагент. Рідше застосовуються алкілфосфіни (трибутил- та триметилфосфін). Їхньою перевагою є більша нуклеофільність, що дає змогу використовувати менші кислі нуклеофіли, але ці сполуки пірофорні, легкі та токсичні, тому застосовуються лише тоді, коли трифенілфосфін не дає позитивних результатів.

Із азосполук найбільш доступними, і тому найчастіше застосованими, є діетил- та діізопропілазодикарбоксилати (DEAD та DIAD); серед порівняно нових реагентів – TCEAD (рис. 1.4), який за рахунок електроноакцепторних замісників має більшу електрофільність. Азосполуки з амідними групами (ADDP, TMAD)



використовуються рідше, головним чином через меншу доступність, хоча і мають деякі переваги порівняно із естерними похідними: адукти азодикарбоксамідів із фосфінами більш основні, отже, розширюють коло можливих субстратів. Проте деякі з таких адуктів здатні до самовільної циклізації (схема 1.7); цього недоліку позбавлений циклічний амід DHTD (рис. 1.4).

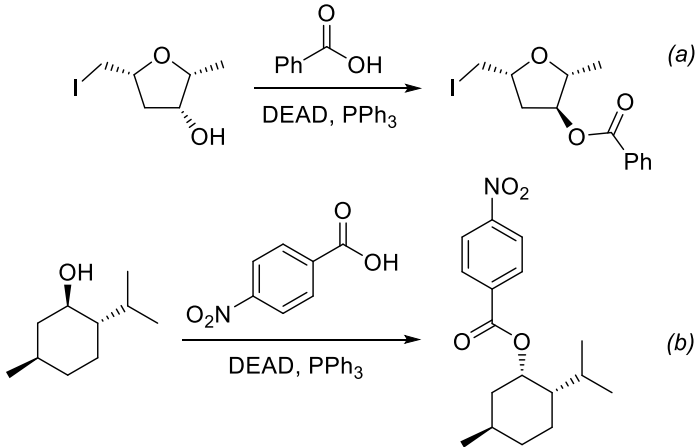


Лід СМВР (рис. 1.4) – ще один вид реагентів, які можуть застосовуватись в реакції Міцунобу. Ця молекула поєднує фосфіновий залишок та основний центр (далекий аналог DEAD) і є дуже активною, але, на жаль, малостійкою до гідролізу, що ускладнює застосування цієї сполуки на практиці.

Видозміни фосфінової та азо-компоненти реакції Міцунобу спрямовані не лише на кращу активацію реагентів, але й на полегшення виділення цільової сполуки з реакційної суміші. Так, можна надати фосфінам водорозчинності (наприклад, 4-амінофенілендифенілфосфін розчиняється у воді у вигляді солі). Можна також зв'язати реагент із полімерною основою, але недоліком цього підходу є неможливість точного дозування реагенту та порівняно висока вартість.

Як було вже згадано, в реакції Міцунобу можуть бути задіяні досить різноманітні *O*-, *N*-, *S*- та *C*-нуклеофіли. Зокрема, практичне значення мають реакції з карбоновими кислотами: як метод естерифікації лабільних за інших умов субстратів (схема 1.8a), а також як спосіб інверсії конфігурації вторинних спиртів (схема 1.8b).

Схема 1.8



Кислотність аліфатичних спиртів та навіть деяких фенолів недостатня для залучення таких *O*-нуклеofilів в міжмолекулярну реакцію Міцунобу, але відповідні фрагменти реагують внутрішньомолекулярно (схема 1.9a). Феноли, кислотність яких підвищена завдяки впливу електроноакцепторних груп (схема 1.9b), легко реагують міжмолекулярно, даючи жирноароматичні етери.

Схема 1.9

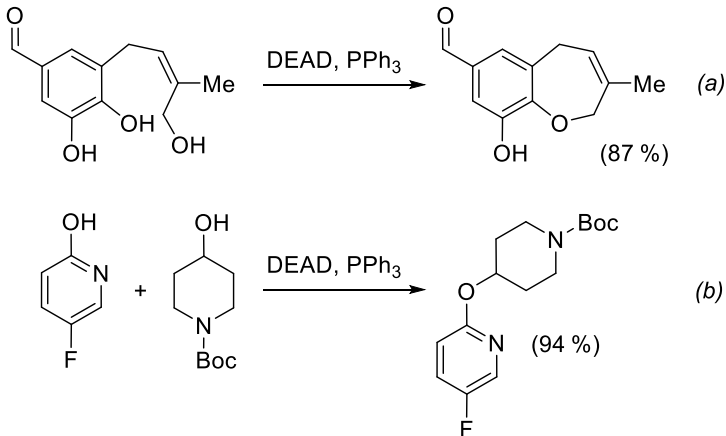
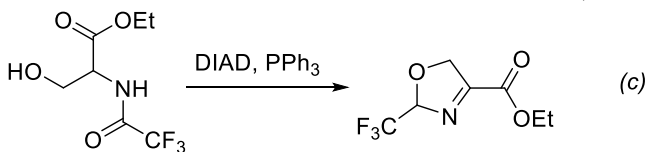


Схема 1.9 (закінчення)

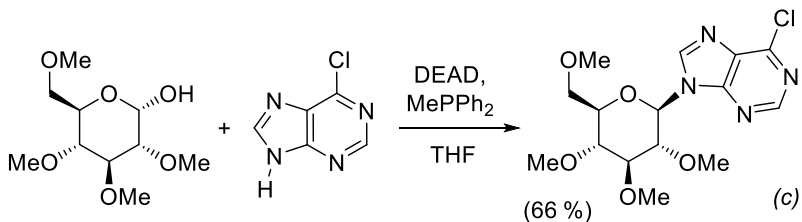
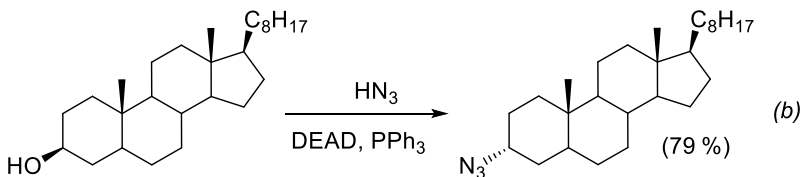
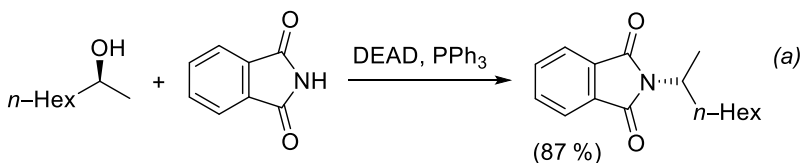


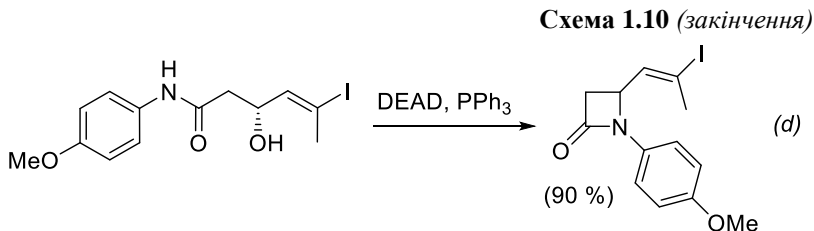
У внутрішньомолекулярній реакції Міцунобу як *O*-нуклеофіли можуть виступати навіть амідні фрагменти, але лише за умови їхньої активації електронакцепторною групою (схема 1.9с).

Серед *N*-нуклеофілів реакції Міцунобу:

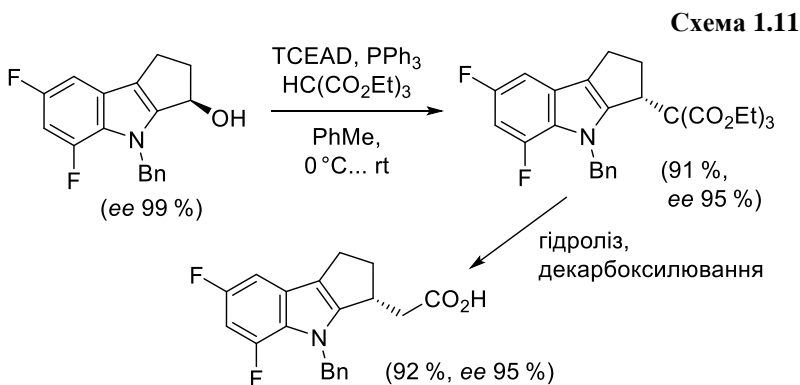
- іміди (наприклад, комбінація реакцій Габрієля та Міцунобу – одержання первинних амінів через фталімідні похідні, схема 1.10а);
- сульфонаміди;
- $\text{HN}_3$  (схема 1.10b);
- гетероцикли, які мають достатньо високу  $\text{NH}$ -кислотність (синтез нуклеозидів, схема 1.10с);
- аміди, але виключно внутрішньомолекулярно (синтез  $\beta$ -лактамів, схема 1.10d).

Схема 1.10

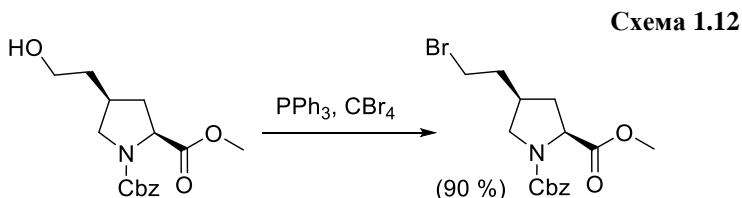




Із *C*-нуклеofilів кислотність, достатню для реакції Міцунобу, мають, зокрема, HCN та HC(COOR)<sub>3</sub> (схема 1.11).



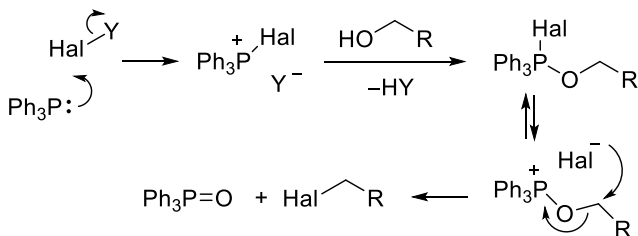
Прикладів реакції Міцунобу із *S*-, *Se*-нуклеofilами відомо небагато: хоча сам процес відбувається легко, відповідні сульфур- та селеновмісні продукти зручніше синтезувати з використанням більш дешевих реагентів. Тим не менш, у міжмолекулярному процесі можуть бути задіяні тіокислоти RC(O)SH, а звичайні сульфіді та селеніді гарантовано реагуюватимуть внутрішньомолекулярно, й лише іноді – міжмолекулярно.



Заміщення гідроксильної групи первинних (рідше – вторинних спиртів) на галоген в присутності фосфінів називають *реакцією Апеля*. На відміну від класичних методів, реакція Апеля дає можливість перетворити спирти на алкілгалогеніди в м'яких умовах зі збереженням низки лабільних функціональних груп (схема 1.12).

Деякі етапи цього перетворення дещо подібні до реакції Міцунобу, передусім – остання стадія, на якій відбувається заміщення за механізмом  $S_N2$  фосфіноксиду галогенід-аніоном (схема 1.13).

Схема 1.13



Для нуклеофільної атаки фосфіном галогену (схема 1.13) група "Y" має володіти достатньо сильним *-I*-ефектом. Перелік деяких із галогенідів, що використовуються в реакції Апеля, наведено на рис. 1.5.

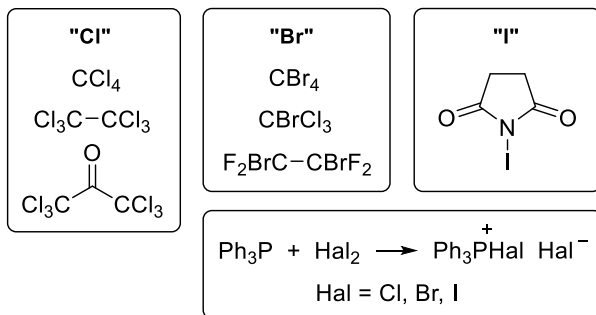


Рис. 1.5

Для галогенування за Апелем можна застосовувати вільні галогени або їхні фосфонієві солі (рис. 1.5); у цьому випадку потрібно додавати еквівалентну кількість слабкої основи для зв'язування галогеноводню, який утворюється в ході реакції.

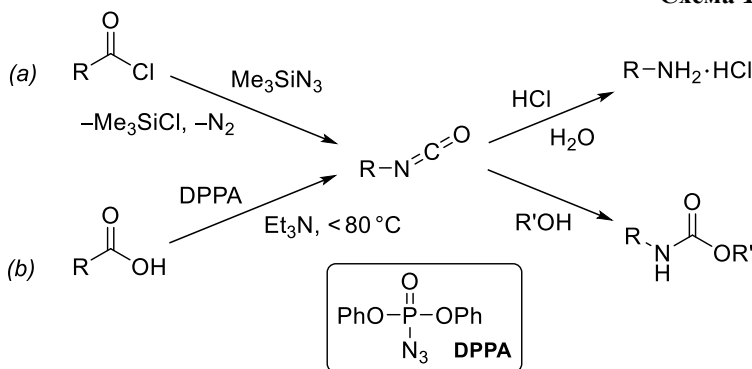
Однак слід брати до уваги, що звичайними третинними амінами можна скористатися для нейтралізації реакційного середовища, яке містить хлориди та броміди, але не йодиди, оскільки йодоалкани здатні алкілювати третинні аміни. Тому при йодуванні за Апелем з використанням системи  $\text{Ph}_3\text{P} - \text{I}_2$  для зв'язування  $\text{HI}$  слід додавати імідазол або етил(діізопропіл)амін.

### 1.2.3. Заміщення карбоксильної групи групами першого рівня

Загальновідомо, що  $\text{CN}$ ,  $\text{N}_3$ ,  $\text{NCO}$  та деякі інші групи називають "псевдогалогенідами" через схожість певних властивостей. Карбоксильну групу (та її похідні) у складі органічної молекули також можна розглядати як еквівалент групи "X" сполук першого рівня окиснення (див. вище рис. 1.1). А це значить, що існує ряд перетворень, які дозволяють отримати галогеніди, аміни й інші сполуки першого рівня шляхом заміни карбоксильної групи відповідним фрагментом.

У цьому контексті відразу згадуються класичні *перегрупування Куриціуса* та *Лоссена*: методи синтезу первинних амінів із, відповідно, ацилазидів та гідроксамових кислот зі скороченням ланцюга на один атом Карбону. Ці перегрупування мають декілька сучасних модифікацій, що є більш зручними у використанні та безпечнішими, оскільки не потребують застосування надто токсичних чи вибухонебезпечних речовин.

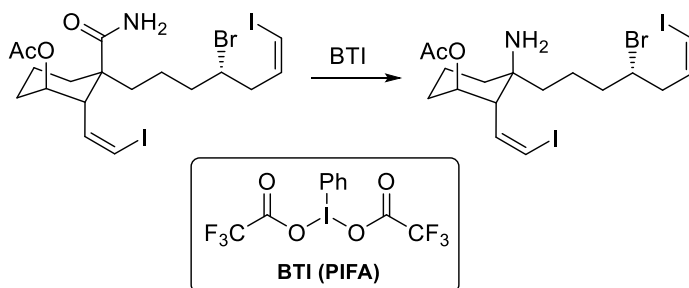
Схема 1.14



Субстратами в сучасних варіантах перегрупування Курціуса можуть бути як галогеноангідриди (схема 1.14а), так і безпосередньо карбонові кислоти (схема 1.14б). Вказані перетворення відбуваються в м'яких умовах і дозволяють, залежно від способу обробки реакційної суміші, легко отримати як вільні аміни, так і їх карбамати, особливо популярним цей підхід є для одержання *N*-Вос-захищених амінів (схема 1.14).

Близьке до перегрупувань Курціуса та Лоссена *перегрупування Гофмана* (синтез амінів із амідів зі скороченням ланцюга на один атом Карбону) за оригінальною методикою передбачало використання досить агресивного середовища (луг і бром). Сучасна препаративна хімія пропонує для цієї мети м'який і селективний *bis*(трифлуороацетокси)йодобензен (ВТІ або PIFA), завдяки чому вдалося значно розширити коло можливих субстратів перегрупування Гофмана (схема 1.15).

Схема 1.15

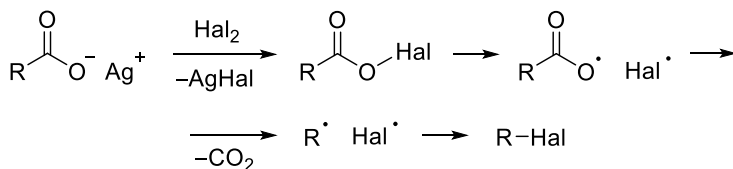


Ще одна практично значима реакція заміни карбоксильної групи групою першого рівня – галодекарбоксілювання або *реакція Хундлікера* (у вітчизняних джерелах – реакція Бородіна – Хундлікера). За допомогою цього перетворення можна синтезувати аліфатичні та ароматичні галогеніди – активні субстрати для подальших перетворень; також ця реакція зручним методом добування молекул із кількома різними галогенами біля одного атому Карбону.

У класичному варіанті вихідними сполуками для реакції є солі карбонових кислот (Аргентуму (I) чи Меркурію (II)), пряма взаємодія яких з молекулярними галогенами (схема 1.16) приво-

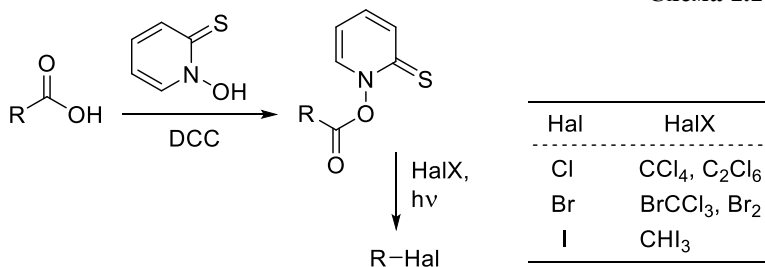
дить до утворення нестійких ацилоксигалогенідів, які гомолітично дисоціюють, декарбоксилуються та рекомбінують, даючи цільові продукти.

Схема 1.16



Більш сучасна модифікація – *галодекарбоксилування Бартона* – проводиться у дві стадії в більш м'яких умовах, завдяки чому вдається суттєво поліпшити вихід та чистоту продукту. На першій стадії за одним із методів естерифікації одержують *N*-ацилокситіопіридонові естери; останні при опроміненні видимим світлом взаємодіють із радикальними галогенуючими агентами (схема 1.17).

Схема 1.17



### 1.3. Перетворення третього рівня

Ця група реакцій є нічим іншим, як взаємоперетвореннями похідних карбонових кислот. Із усіх сполук третього рівня окиснення карбонові кислоти є найбільш доступними, але, водночас, – малореакційноздатними похідними. Саме тому перетворення карбоксильної групи на інші оксигено-, нітрогено- та сульфуровмісні групи третього рівня має найбільше практичне значення.



Утворення із карбонових кислот навіть таких простих похідних, як естери та амід, майже неможливе без участі додаткових реагентів, які сприятимуть активації карбоксильної групи. Причини цього очевидні і розглядаються ще в базовому курсі органічної хімії. Так, нуклеофільність спиртів занижена для прямого заміщення гідроксильної групи карбонової кислоти, а аміни внаслідок контакту з кислотою в першу чергу зазнають протонування, взагалі втрачаючи нуклеофільність (при піролізі амонійних солей карбонових кислот, звісно, утворюються амід, але цей процес зовсім не стосується тонкого органічного синтезу та має сенс лише для найпростіших речовин). Власне тому в арсеналі препаративної органічної хімії є ціла низка способів активації карбоксильної групи.

Методи активації можна розділити за типами активуючих агентів і за характером активації:

- сильні протонні неорганічні кислоти – збільшення активності групи COOH шляхом її протонування;
- неорганічні та органічні галогеноангідриди – перетворення карбонових кислот на відповідні галогеноангідриди чи ангідриди;
- карбонілдіазили – утворення активованих амідів;
- карбодіімід – утворення *O*-ацилуронієвих похідних;
- *N*-гідроксигетероцикли або феноли із електроноакцепторними замісниками – утворення активованих естерів;
- уронієві та фосфонієві солі – утворення *O*-ацилуронієвих (-фосфонієвих), а потім активованих естерів.

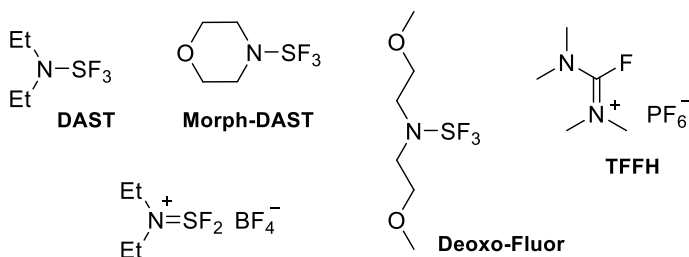
*Протонні неорганічні кислоти* та їхні органічні похідні застосовуються здебільшого в реакціях прямої естерифікації при взаємодії карбонової кислоти та спирту. Протонування карбоксильної групи підвищує її активність як електрофіла та полегшує відхід гідроксильної групи. Використовують для такого процесу, як правило, каталітичні кількості сильних мінеральних кислот (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) або їхніх органічних аналогів (TsOH, MsOH), а також модифіковані кислотними групами полімери чи кремнеземи. Висока кислотність реакційного середовища часто робить цей метод непридатним для поліфункціоналізованих ацидо-

фобних субстратів, тому прямою естерифікацією отримують переважно порівняно прості сполуки на початкових стадіях синтезів.

Іншим достатньо жорстким методом активації карбонових кислот є перетворення їх на *галогеноангідриди* дією активних галогеновмісних похідних. За реакційною здатністю галогеноангідриди карбонових кислот розташовуються наступним чином:  $I > Br > Cl \gg F$ .

Флуороангідриди – доволі специфічний клас органічних сполук, які є, порівняно з іншими галогенопохідними кислот, помітно стійкішими до дії слабких нуклеофілів; наприклад, вони дуже повільно реагують із водою, а спирти ацилюють вибірково та повільно. Саме тому ці сполуки знаходять застосування у якості селективних агентів ацилювання більш нуклеофільних спиртових груп у присутності менш нуклеофільних. Причиною такої стійкості ацилфлуоридів є висока енергія зв'язку C–F.

- Флуороангідриди можуть бути отримані декількома шляхами:
- взаємодією хлороангідридів з неорганічними флуоридами (найчастіше – CsF);
  - обробкою карбонових кислот флуорованими похідними Сульфуру (IV) (DAST, Morph-DAST тощо, рис. 1.6);
  - дією на карбонові кислоти флуороформамідинових солей (наприклад, TFFH, рис. 1.6).

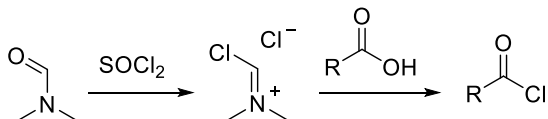


**Рис. 1.6**

Хлороангідриди – найбільш популярні із галогеноангідридів, і, разом із тим, найбільш доступні. Отримують ці сильні ацилюючі агенти, діючи на карбонові кислоти або неорганічними хлороангідридами ( $SOCl_2$ ,  $SO_2Cl_2$ ,  $PCl_3$ ,  $PCl_5$ ), або ж оксалілхлоридом –  $(COCl)_2$ . Іноді для пришвидшення реакції додають

каталітичні кількості DMF: останній перетворюється на сіль імідоїлхлориду, що значно швидше реагує з карбоновими кислотами (схема 1.18).

Схема 1.18



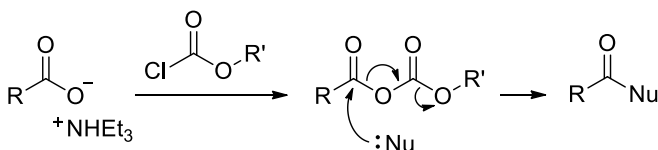
Активация карбоновых кислот шляхом перетворення їх на хлороангідриди – перевірена часом методологія, якій синтетична органічна хімія завдячує багатьма своїми здобутками. Однак усе ж цей метод має ряд недоліків. Це, по-перше, висока кислотність реакційного середовища (утворення хлороангідридів супроводжується виділенням HCl, фосфорних чи сульфатних кислот), а також значна електрофільність власне галогенуючих агентів, які можуть реагувати не лише із карбоксильною, але й з іншими нуклеофільними групами. По-друге, хлороангідриди карбонових кислот унаслідок високої активності не завжди під час ацилювання виявляють селективність. Нарешті, в основних умовах ацилхлориди можуть шляхом елімінування перетворюватись на кетени, а останні, в свою чергу, – бути причиною різних побічних процесів, наприклад, рацемізації сусіднього  $\alpha$ -положення.

В деяких достатньо рідкісних випадках, коли ацилюючої здатності хлороангідридів недостатньо, можуть бути використані надзвичайно реакційноздатні сполуки – бром- і навіть йодоангідриди. Бромангідриди одержують методами, аналогічними до хлоропохідних: дією  $\text{SOBr}_2$ ,  $\text{PBr}_3$  тощо. Ацильодиди через високу реакційну здатність та складність зберігання рідко отримують у чистому вигляді, а найчастіше генерують *in situ* шляхом взаємодії відповідного ацилхлориду та NaI.

*Симетричні ангідриди* в органічному синтезі використовуються лише у випадку їх високої доступності ( $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ), оскільки в реакціях ацилювання ними один еквівалент карбонової кислоти втрачається. Виключенням є циклічні ангідриди дикарбонових кислот: під час їхньої взаємодії з нуклеофілами утворюються ацильні похідні з додатковою вільною карбоксильною групою.

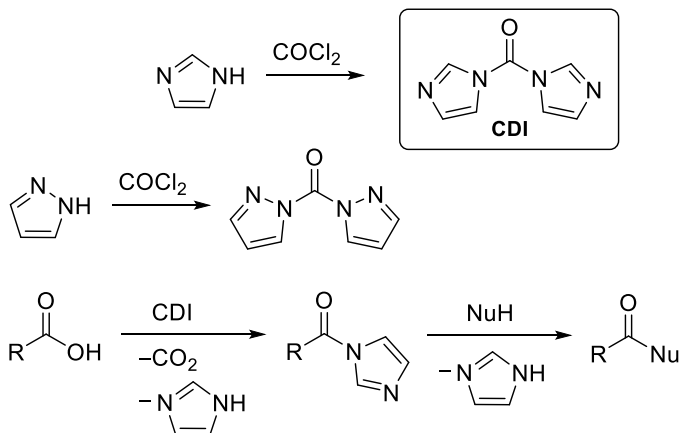
Значно цікавішими для органічного синтезу є *змішані ангідриди*. Обов'язковою умовою для таких похідних є спрямованість дії нуклеофіла саме на потрібну карбонільну групу вихідної кислоти, а не на карбонільну активуючого фрагмента. Це досягається двома шляхами: зниженням електрофільності конкуруючої групи завдяки наявності замісника з сильним +M-ефектом (похідні вугільної кислоти, схема 1.19) або створенням просторових перешкод навколо додаткової групи (похідні півалінової кислоти або 2,6-дизаміщених бензойних кислот).

Схема 1.19



Доволі розповсюдженим методом, який за ефективністю близький до хлороангідридів та змішаних ангідридів, але більш зручний у препаративному сенсі, є використання *карбонілдіазолів*. Такі сполуки легко синтезувати із фосгену та азолів – імідазолу або піразолу; загальновідомим реагентом цієї групи є CDI (схема 1.20).

Схема 1.20



Найчастіше синтез похідних карбонових кислот через активацію CDI (або іншим карбонілдіазолом) проводять постадійно, але в одній реакційній ємності: спочатку на карбонову кислоту діють CDI, а потім до утвореного ацилімідазоліду додають нуклеофіл (наприклад, амін), який заміщує гетероциклічний залишок біля карбонільної групи (схема 1.20).

Як карбонілдіазоли, так і отримані за їхньою участю ацилазоліди, – доволі зручні для роботи реагенти: кристалічні, не леткі та порівняно стійкі на повітрі (на відміну від галогеноангідридів, більшість із яких є лакриматорами з різким запахом). Ще одна перевага цього методу активації карбонових кислот – легкість вилучення та очистки продуктів, оскільки нецільовими компонентами реакції є  $\text{CO}_2$  та водорозчинний імідазол (піразол).

З огляду на те, що пряма естерифікація є достатньо простим процесом, не дивно, що естери (переважно – метилові та етилові) були одними з перших м'яких ацилюючих реагентів. Безпосередня дія естеру дозволяє, зокрема, провести селективне ацилювання аміногрупи в присутності гідроксильної. На жаль, часто проблему становить занизька для препаративних цілей швидкість цієї реакції (виключенням є внутрішньомолекулярні процеси, внаслідок яких утворюються ненапружені цикли, – у таких реакціях активності естерної групи цілком достатньо). Тому в синтетичну практику було впроваджено ряд так званих "*активованих естерів*". Найпростіший варіант – фенілові естери, активність яких більша за звичайні алкільні; в пептидному синтезі використовують активовані естери *N*-гідроксигетероциклів (див. нижче рис. 1.8).

Завдання ацилювання амінів із додатковими функціональними групами найбільш актуальною є для галузі пептидної хімії. Наприкінці минулого сторіччя панацеєю пептидного синтезу стали активуючі та дегідратуючі засоби класу *карбодіімідів*, особливо в поєднанні з *N*-гідроксигетероциклами. Вказані реагенти надавали можливість створити амідний зв'язок швидко, ефективно, за кімнатної температури та без рацемізації  $\alpha$ -положення амінокислоти.

Історично першим із карбодіімідів в лабораторній практиці став використовуватися *N,N'*-дициклогексилкарбодіімід (DCC, рис. 1.7), але суттєвим недоліком цього реагенту під час синтезу

великих пептидів є складність очистки продукту від продукту гідратації DCC – дициклогексилсечовини (ця сечовина нерозчинна у воді та важкорозчинна в більшості органічних розчинників). Тому були створені альтернативні реагенти, що спростили процедуру виділення цільової сполуки: *N,N'*-діізопропілкарбодіїмід (DIC, рис. 1.7), який при гідратації утворює більш розчинну в органічних розчинниках сечовину, і 1-етил-(3-(3-диметиламіно)пропіл)карбодіїмід (EDC, рис. 1.7), що містить основний центр і тому здатний розчинятися у підкисленій воді.

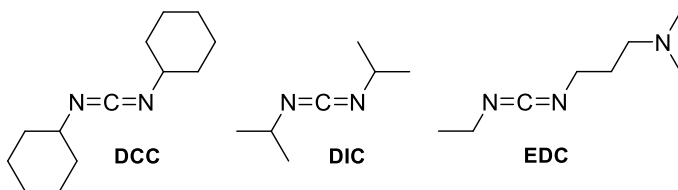


Рис. 1.7

Як було сказано вище, карбодіїміди часто використовуються в поєднанні з *N*-гідроксигетероциклами, які, будучи формально похідними гідроксиламіну, є гарними нуклеофілами. До того ж, залишок таких *N*-оксипохідних у складі естерної групи є хорошим нуклеофугом, що надає вказаним активованим естерам високої реакційної здатності. Приклади *N*-гідроксигетероциклів, які використовують для активації карбонових кислот, наведено на рис. 1.8.

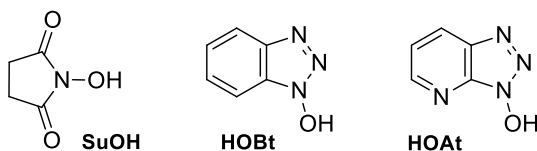
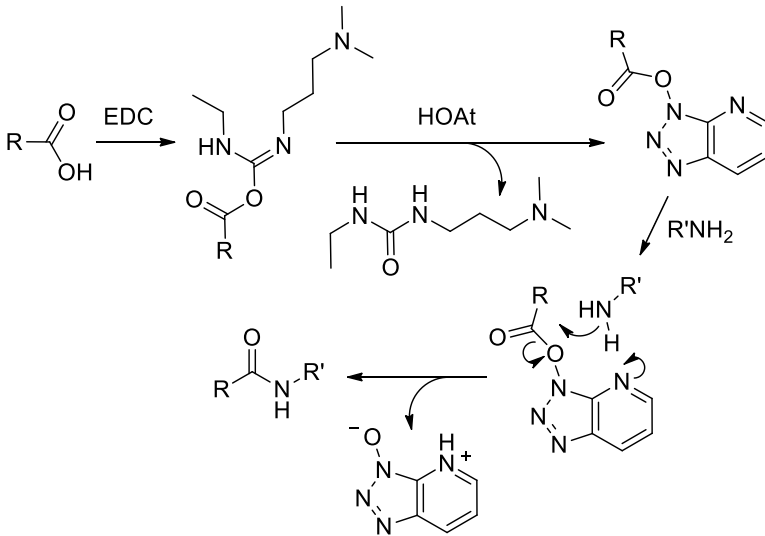


Рис. 1.8

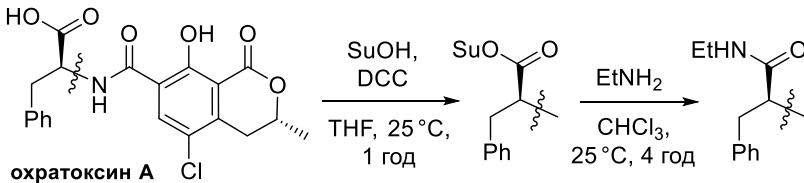
У загальних рисах принцип активуючої дії системи карбодіїмід – *N*-гідроксигетероцикл наведено на схемі 1.21 на прикладі утворення аміду із карбонової кислоти й аміну за участю EDC і HOAt. Відзначимо, що наявність азинового фрагменту в залишку HOAt (схема 1.21) сприяє депротонуванню нуклеофіла, додатково підвищуючи цим його активність.

Схема 1.21



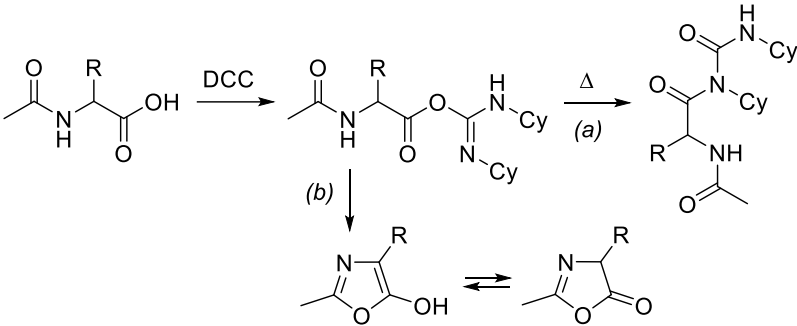
Такий підхід до утворення амідного зв'язку практично повністю виключає можливість рацемізації субстратів, тому досить часто застосовується при модифікації оптично чистих природних сполук (схема 1.22).

Схема 1.22



Певним недоліком карбодімідів є побічні процеси, які можуть супроводжувати їхнє використання, а саме: перегрупування утворених ними активованих естерів під час нагрівання в *N*-ацилсечовини, які не є ацилюючими агентами (схема 1.23a), та перегрупування активованих амінокислотних похідних в оксазолони (схема 1.23b).

Схема 1.23



Нині складно уявити собі пептидний синтез без таких реагентів, як *уронієві та фосфонієві солі*. Дані сполуки поєднують у собі нуклеофільні властивості *N*-гідроксигетероциклів та потужну дегідратуючу дію; вони є ефективними за кімнатної температури та при охолодженні, не призводять до рацемізації  $\alpha$ -положення до реакційного центру та дуже зручні у використанні. Єдиним суттєвим недоліком є висока вартість цих реагентів.

Перша група таких активуючих агентів історично отримала назву уронієвих солей, хоча в полярних розчинниках може переважати таутомер зі зв'язком C–N, як це зображено на рис. 1.9.

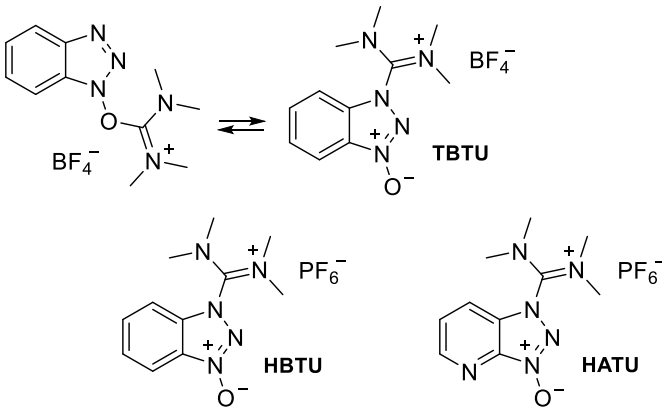


Рис. 1.9



Саме вміст С–N-таутомеру й пояснює зниження в деяких випадках реакційної здатності таких уронієвих солей. Тому значно активнішими за похідні, зображені на рис. 1.9, є солі, що можуть існувати виключно у сприятливій для реакції формі (рис. 1.10).

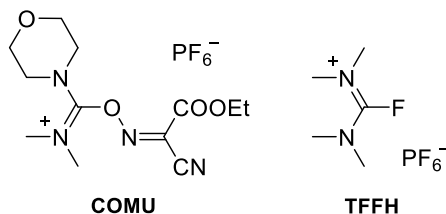


Рис. 1.10

Також наведено (рис. 1.11) найчастіше вживані в пептидному синтезі фосфонієві солі; механізм їхньої дії нагадує дію попередніх реагентів, з тією відмінністю, що після активації і дегідратації відщеплюється не сечовина, а амід фосфатної кислоти. Зауважимо, що в реакції за участю BOP відщеплюється гексаметилфосфотриамід – речовина із канцерогенною дією, тому на практиці перевагу часто віддають менш шкідливим піролідіновим похідним.

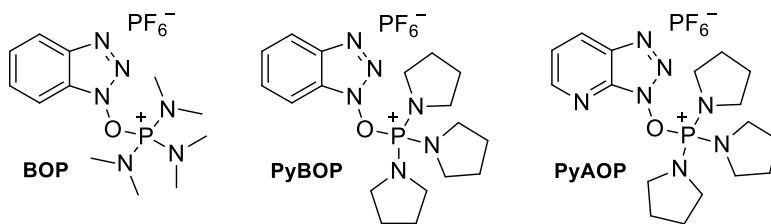


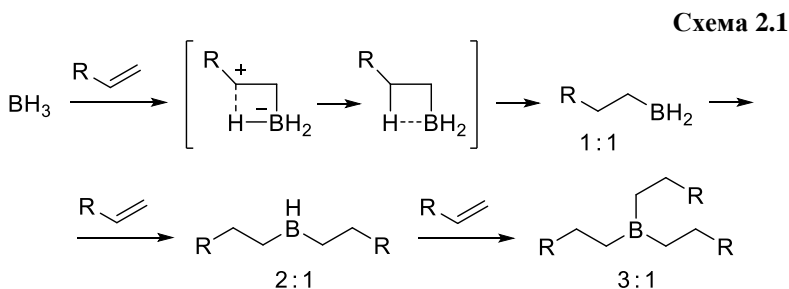
Рис. 1.11

## 2. Приєднання до кратних зв'язків С–С як ізогіпсичний процес: гідроборування

Подвійний зв'язок належить до найрозповсюдженіших структурних мотивів, які зустрічаються в органічних молекулах. Серед різноманітних варіантів його функціоналізації в сучасному органічному синтезі важливе місце займає реакція гідроборування. В даному розділі буде висвітлено способи та основні закономірності гідроборування алкенів, а також синтетично значимі перетворення алкіл- та алкенілборанів, які утворюються за цією реакцією.

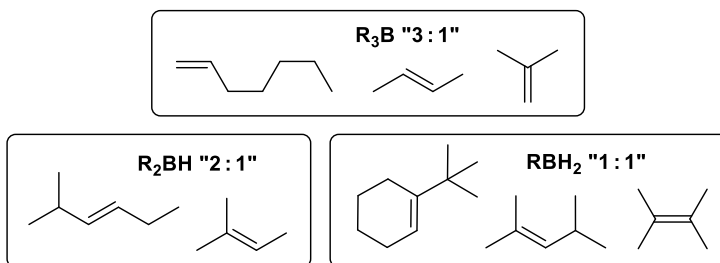
### 2.1. Приєднання борану та його похідних

Першими систематичними дослідженнями приєднання диборану до алкенів були роботи Г. Ч. Брауна (починаючи із 1950-х). Відразу ж експерименти показали визначальну роль, яку в гідроборуванні відіграє розчинник: за відсутності нуклеофільного розчинника на зразок етеру алкени з бораном реагують досить повільно. Зараз диборан рідко застосовується для гідроборування, оскільки існує декілька зручніших у роботі та доступних реагентів:  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ , комплекси борану з амінами. В деяких методиках використовується боран, утворений *in situ* із  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  та  $\text{NaBH}_4$ .



Для реакцій борану з алкенами встановлено ряд загальних закономірностей:

- боран реагує з алкенами та алкінами швидко та кількісно, з приєднанням за кратним зв'язком, утворюючи алкіл- та алкенілборани;
- реакція, ймовірно, проходить через чотиричленний перехідний стан (схема 2.1), з *син*-приєднанням Бору та Гідрогену до кратного зв'язку;
- реакції притаманна висока регіо- та стереоселективність – атом Бору приєднується за менш стерично утрудненим положенням;
- за звичайних температур приєднання проходить без перегрупувань;
- якщо дотримуватись стехіометрії, боран приєднується до подвійного зв'язку, не зачіпаючи інші функціональні групи (наприклад, естерні).



**Рис. 2.1**

Молекула борану містить три зв'язки В–Н, кожен з яких може приєднуватись до С=C-зв'язку олефіну. Дійсно, боран приєднує три молекули незаміщеного термінального алкену, наприклад 1-гексену. Однак, якщо навколо кратного зв'язку є стеричні утруднення, то молекула борану приєднує всього дві або навіть одну молекулу алкену. Це пов'язано зі стеричним відштовхуванням у чотиричленному перехідному стані (схема 2.1) між замісниками при атомі Бору та замісниками в алкені. Для передбачення стехіометрії продукту гідроборування можна керуватись такими емпіричними правилами (рис. 2.1):

- термінальні алкени та дизаміщені алкени з замісниками малого об'єму реагують з бораном у співвідношенні 3 : 1, з утворенням триалкілборану;

- тризаміщені алкени з невеликими замісниками дають діалкілборани (2 : 1);
- алкени, заміщені об'ємними групами, приєднуються до борану лише у співвідношенні 1 : 1.

Моно- та діалкілборани із об'ємними групами (продукти приєднання за співвідношеннями 2:1 та 1:1) мають зв'язки В–Н і здатні приєднувати стерично менш утруднені алкени з утворенням змішаного борану. Деякі з таких похідних боранів стали популярними реагентами в сучасному органічному синтезі, і окремі представники будуть фігурувати в наступних розділах.

Вище вже було зазначено, що боран приєднується за менш стерично утрудненим положенням, тобто проти правила Марковнікова. Однак часто утворюються домішка продукту приєднання за правилом Марковнікова. У монозаміщених алкенах регіоселективність на користь продукту *анти*-Марковнікова складає 90 % і більше. У 1,1-дизаміщених та тризаміщених алкенах регіоселективність складає 98–100 %; а у 1,2-дизаміщених алкенах зі схожими замісниками регіоселективність практично відсутня (50–60 %).

Зниження регіоселективності спостерігається також у випадку, коли електронні фактори протидіють стеричним. Наприклад, у випадку стирену утворюється лише 80 % продукту приєднання проти правила Марковнікова.  $\alpha$ - та  $\gamma$ -Вінілпіридини через електроноакцепторний характер гетероциклу реагують з бораном переважно за правилом Марковнікова (регіоселективність 60–100 %). Електронозбагачені вінілтіофени та вінілфурани приєднують боран проти Марковнікова з селективністю близько 80–90 %.

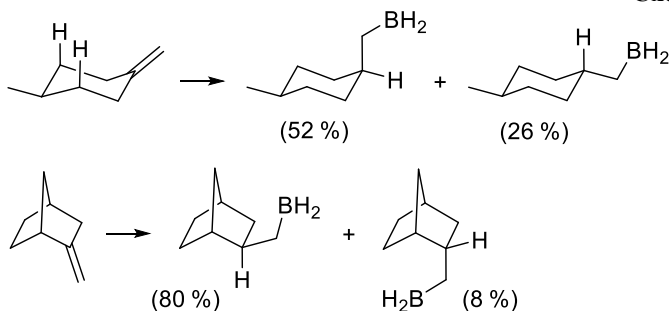
Для 1,3-дієнів є можливість 1,2- та 1,4-приєднання борану. Також важливо відзначити, що ці алкени досить часто утворюють циклічні борани.

Термінальні алкіни приєднують боран двічі й утворюють 1,1-диборанільні похідні.

Реакції за участю борану завжди проходять як *син*-приєднання. Якщо внаслідок приєднання можливе утворення двох діастереомерів, наслідком реакції зі звичайним бораном буде,

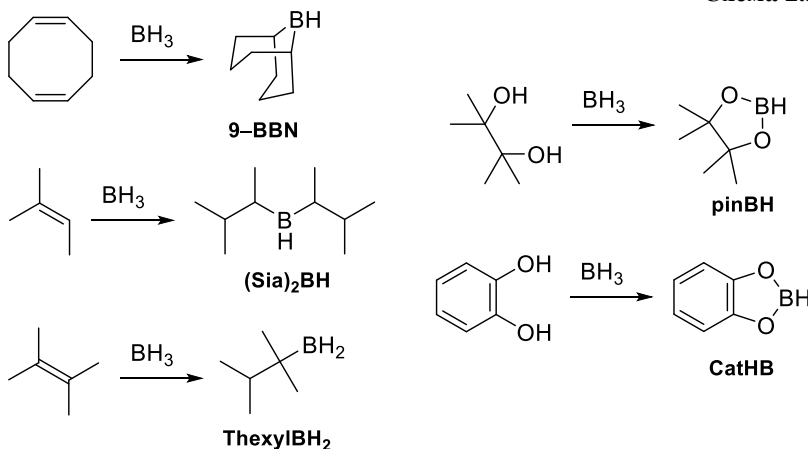
ймовірно, суміш продуктів з переважанням продукту приєднання з менш стерично утрудненого боку молекули (схема 2.2).

Схема 2.2



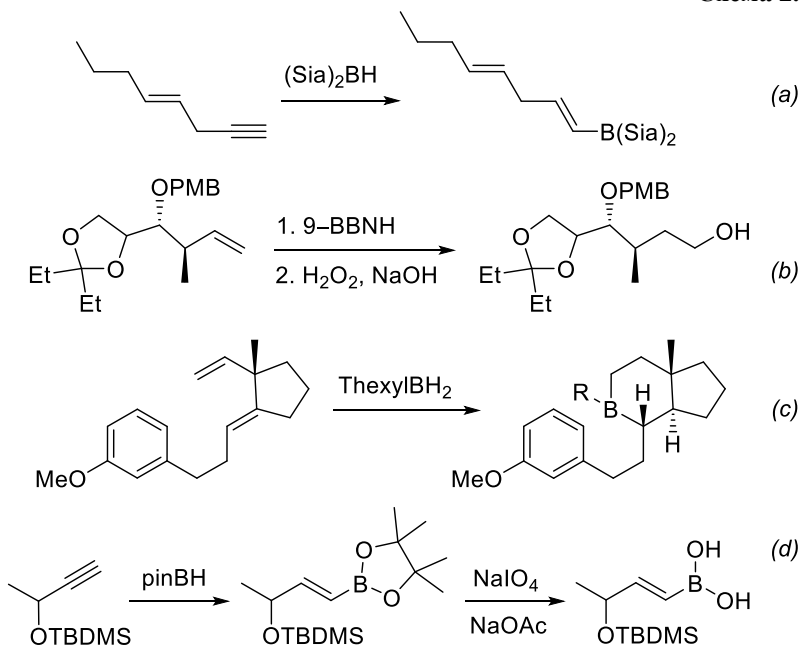
Загалом селективність приєднання борану часто невисока, тому з препаративною метою доцільніше використовувати заміщені борани. Саме для цього було створено низку реагентів гідроборування, які зараз є широко розповсюдженими та комерційно доступними. До них, зокрема, належать (схема 2.3) 9-борабіцикло[3.3.1]нонан (9-BBN), дисіамілборан (від "secondary isoamyl" –  $(\text{Sia})_2\text{BH}$ ), тексилборан ("tertiary hexyl" –  $\text{ThexylBH}_2$ ), пінаколборан (pinBH) та катехолборан (CatHB).

Схема 2.3



Реакційний центр 9-BBN та дисіамілборану оточений об'ємними замісниками, тому регіоселективність приєднання цих реагентів досить висока. Вони настільки чутливі до стеричних перешкод, що виходи продукту приєднання проти правила Марковнікова до монозаміщених алкенів становлять 98–99,5 %. 9-BBN легко "розрізняє" за об'ємом замісники у 1,2-дизаміщених алкенах (наприклад, етильний та ізопропільний, регіоселективність близько 90 %). Використання цих реагентів частково нівелює вплив електронних факторів; зокрема, регіоселективність гідроборування стирену підвищується до 98,5 %, хоча проблеми з вінілгетероциклами залишаються. Термінальні алкіни взаємодіють з дисіамілбораном або 9-BBN у співвідношенні 1 : 1 з утворенням *транс*-вінілборанів. 9-BBN взаємодіє з термінальними алкінами швидше, ніж із дизаміщеними, що дає можливість селективної функціоналізації діїнів. Декілька прикладів селективного гідроборування наведено на схемі 2.4.

Схема 2.4



Тексилборан найчастіше застосовується для приєднання до 1,3- та 1,4-дієнів з утворенням, відповідно, п'яти та шестичленних боромісних циклів (схема 2.4с), які надалі можуть бути залучені, наприклад, в процес карбонілювання.

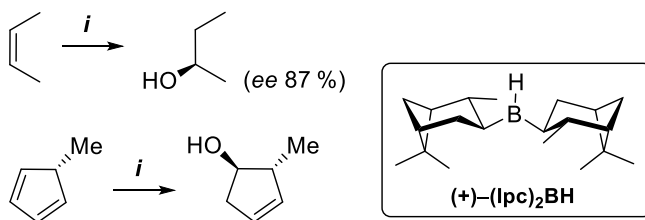
Діалкоксидборани значно менш активні, ніж алкілборани, і приєднуються до кратних зв'язків лише при нагріванні або у присутності металокаталізаторів. Селективне приєднання катехол- та пінаколборанів до алкінів часто є першою стадією синтезу вінілборонових кислот (схема 2.4d) – важливих вихідних сполук для реакцій паладій-каталізованого крос-сполучення.

## 2.2. Енантіоселективне гідроборування

Навіть дотепер одним із найбільш широко вживаних реагентів для енантіоселективного гідроборування алкенів є запропонований Брауном на початку 1960-х років діізопінокамфеїлборан,  $(\text{Ipc})_2\text{BH}$  (схема 2.5). Цей реагент синтезують із природного  $\alpha$ -пінену ( $ee$  84–92 %) та борану, одержуючи після очистки  $(-)$ - $(\text{Ipc})_2\text{BH}$  з  $ee$  99 %. Інший енантіомер також є доступним.

Найефективнішим цей реагент є для *цис*-1,2-дизаміщених алкенів, особливо циклічних: використання  $(\text{Ipc})_2\text{BH}$  дозволяє отримати продукт із  $ee$  85–99 %. Високого енантіомерного надлишку можна досягти при гідроборуванні 1,1-дизаміщених алкенів, у яких замісники сильно відрізняються за розміром.

Схема 2.5



*i*: 1.  $(+)$ - $(\text{Ipc})_2\text{BH}$ ; 2.  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NaOH}$

Якщо продукт приєднання  $(\text{Irc})_2\text{ВН}$  в подальшому окиснювати до спирту, то переважно з похідної (*S*)-пінену ((+)- $(\text{Irc})_2\text{ВН}$ ) утворюється продукт із (*R*)-конфігурацією, і навпаки (схема 2.5).

З  $(\text{Irc})_2\text{ВН}$  можна отримати  $\text{IrcВН}_2$ , який є менш стерично утрудненим. Цей реагент дає порівняно хороші результати в реакціях із *транс*-1,2-дизаміщеними та тризаміщеними алкенами. Енантіомерний надлишок у таких реакціях становить близько 60–70 % і може бути покращений шляхом очистки до 90–99 %.

### 2.3. Гідратація алкенів

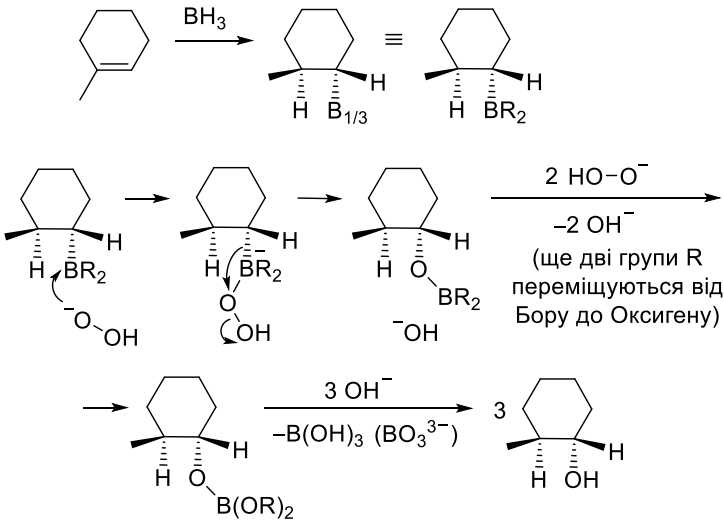
Продукти гідроборування алкенів – високоактивні сполуки, які з легкістю можна модифікувати, отримуючи на їх основі різноманітні похідні. Одним із найважливіших напрямків подальших перетворень алкілборанів є їх окиснення, внаслідок якого руйнується зв'язок С–В, а органічна частина молекули перетворюється на спирт. Фактично результатом такої синтетичної схеми є м'яка, ефективна та високоселективна гідратація вихідного алкену, до того ж – проти правила Марковнікова. Отже, цей метод суттєво відрізняється від класичної гідратації неактивованих алкенів, яка відбувається в кислотних умовах, за правилом Марковнікова і супроводжується численими побічними процесами.

Зазвичай обидві стадії – гідроборування та окиснення – проводять одноколбовим методом, і виходи такого перетворення близькі до кількісних. У якості окисників найчастіше застосовують перборат натрію або лужний розчин пероксиду водню. Важливою особливістю є збереження конфігурації реакційного центру при окисненні. Процес проходить через стадії утворення проміжного ат-комплексу з гідропероксид-аніоном, міграцію алкільної групи та гідроліз утвореного естеру боронової кислоти (схема 2.6, на прикладі гідроксилювання 1-метилциклогексену).

При окисненні вінілборанів, отриманих із дизаміщених ацетиленів, утворюються кетони; похідні, утворені з термінальних алкінів дають кислоти.



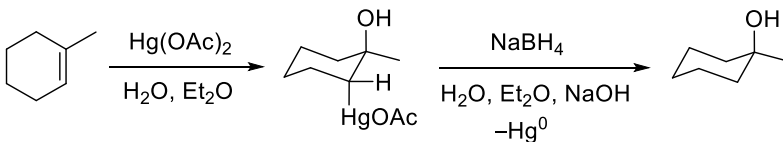
Схема 2.6



Альтернативним способом селективного перетворенням алкенів у спирти є послідовність оксимеркування – відновлення. Реакція проходить за правилом Марковнікова (атом Гідрогену приєднується до більш гідрогенізованого атому Карбону); таким чином, регіоселективність гідроксилування алкенів через стадію оксимеркування протилежна до послідовності гідроборування – окиснення. Стадія меркурування проходить як *анти*-приєднання. Проміжною частинкою є йон меркуронію, утворений внаслідок приєднання до алкену солі Меркурію (II), а стадія приєднання до нього нуклеофілу (в цьому випадку – води) є швидкість-лімітуючою.

В загальних рисах послідовність реакцій та будову продукту оксимеркування – відновлення показано на схемі 2.7 на прикладі 1-метилциклогексену (порівняти із схемою 2.6).

Схема 2.7



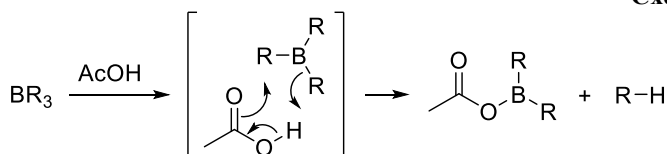
Відновлюють продукт оксимеркування, як правило, борогідридом. Стадія відновлення не є стереоспецифічною, і конфігурація цього центру внаслідок реакції може змінитися. Цей факт, а також притаманна похідним Меркурію висока токсичність, дещо обмежують застосування оксимеркування як способу гідратації алкенів.

## 2.4. Інші реакції боранів

Як було згадано вище, алкілборани є зручними проміжними сполуками в синтезі різноманітних класів органічних речовин, і гідратація алкенів, розглянута в попередньому розділі, – лише один пункт із великого переліку синтетичних можливостей алкілборанів. Окрім спиртів, на основі алкілборанів можна отримати аміни, галогеніди, кетони та альдегіди, кислоти та алкани або алкени.

Триалкілборани руйнуються сильними мінеральними кислотами з утворенням алканів у досить жорстких умовах. Наприклад, трибутилборан розкладається до бутану лише при кип'ятінні протягом 1 год у 48 % HBr. Зручніше проводити цю реакцію дією карбонових кислот (схема 2.8), наприклад, в оцтовій чи пропіонової кислоті: дві алкільні групи триалкілборану реагують вже за кімнатної температури, хоча для протонолізу третьої необхідне нагрівання до 100 °С. Таким чином, послідовність гідроборування – протоноліз можна розглядати як спосіб відновлення кратного зв'язку.

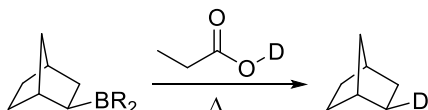
Схема 2.8



Механізм утворення алканів із алкілборанів включає стадії координації атому Бору за карбонільним фрагментом кислоти (саме тому за дії карбонових кислот реакція йде швидше, ніж за дії галогеноводневих) та перенесення протону на алкільну групу в шестичленному перехідному стані. Реакція проходить зі збереженням конфігурації та високими, часто кількісними, вихода-

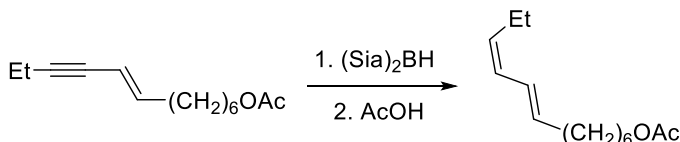
ми. Алкілборани з первинними алкільними замісниками реагують значно швидше, ніж похідні зі вторинними залишками. Важливою сферою застосування цієї реакції є синтез сполук, мічених атомом Дейтерію (схема 2.9).

Схема 2.9



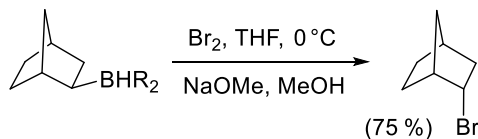
Вінілборани реагують з карбоновими кислотам швидше, ніж алкілборани, утворюючи алкен. Скориставшись селективністю дисіамілборану, можна перетворити алкіновий фрагмент на *цис*-алкен навіть за умови присутності в молекулі іншого подвійного зв'язку та естерної групи (схема 2.10).

Схема 2.10



При обробці алкілборанів розчином броду чи йоду в дихлорометані швидко і з високим виходом утворюються галогеноалкани; механізм реакції у малополярному розчиннику радикальний. Додавання основи, наприклад, гідроксиду чи метилату натрію, пришвидшує реакцію, причому механізм змінюється на іонний (схема 2.11). Галогенування проходить з повною інверсією конфігурації.

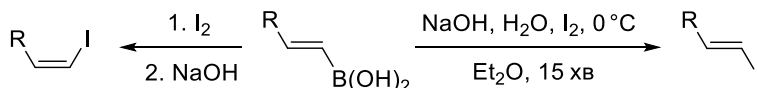
Схема 2.11



При реакції алкенілборанів з галогенами залежно від умов можна отримати як *цис*-, так і *транс*-алкенілгалогеніди. Взаємодія 2-заміщеного вінілборану (чи вінілборонової кислоти)

постадійно спочатку з йодом або бромом, а потім – з основою (NaOH) веде до утворення вінілгалогеніду з оберненням конфігурації (схема 2.12). А якщо до вінілборану одночасно додати галоген і основу, утворюється продукт зі збереженням конфігурації. З алкенілборанів, отриманих із дизамічених алкінів, утворюється суміш *цис*- та *транс*-алкенілгалогенідів.

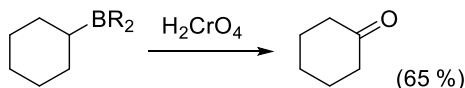
Схема 2.12



Із алкілборанів можна отримувати напряму аміни, хоча з препаративною метою ця реакція застосовується рідко. Для утворення первинного аміну алкілборан обробляють спочатку хлораміном або гідроксиламін-*O*-сульфо кислотою, далі – лугом. Перетворення на аміни стерично утруднених боранів відбувається при нагріванні до 100 °С. Реакція проходить через координацію атома Нітрогену до атому Бору та міграцію алкільного замісника з Бору на Нітроген (схожа послідовність відбувається при окисненні алкілборанів, див. схему 2.6). За високих температур алкілборани взаємодіють із азидами, утворюючи вторинні аміни.

Алкілборани можна окиснювати напряму до карбонільних сполук, оминаючи стадію виділення спирту. Для цього перетворення придатне досить широке коло окисників: CrO<sub>3</sub> в сульфатній кислоті або в піридині, PCC, PDC (див. нижче рис. 3.2), система DMSO – (COCl)<sub>2</sub> тощо. Борани зі вторинним алкільними залишками при окисненні дають кетони (схема 2.13). Первинні алкілборани у тих же умовах утворюють карбонові кислоти, хоча при обережному окисненні боранів з первинними алкільними групами дією PCC у дихлорометані можливо отримати альдегід.

Схема 2.13

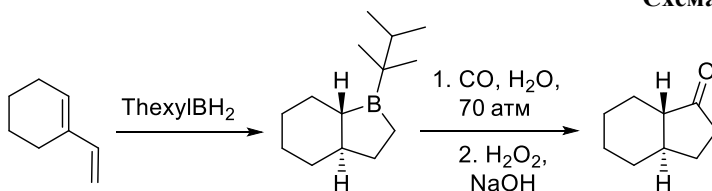


Важливою властивістю боранів є здатність взаємодіяти з CO. За високих температур та тиску боран утворює комплекс з CO, після чого відбувається міграція алкільних груп з Бору на Кар-

бон. Таким чином, після окиснювальної обробки можна отримати третинні спирти. Зокрема, вихід трициклогексилкарбінолу, синтезованого карбонілюванням трициклогексилборану, складає 86 %. Послідовність гідроборування – карбонілювання дієнів та триєнів приводить до утворення циклічних третинних спиртів.

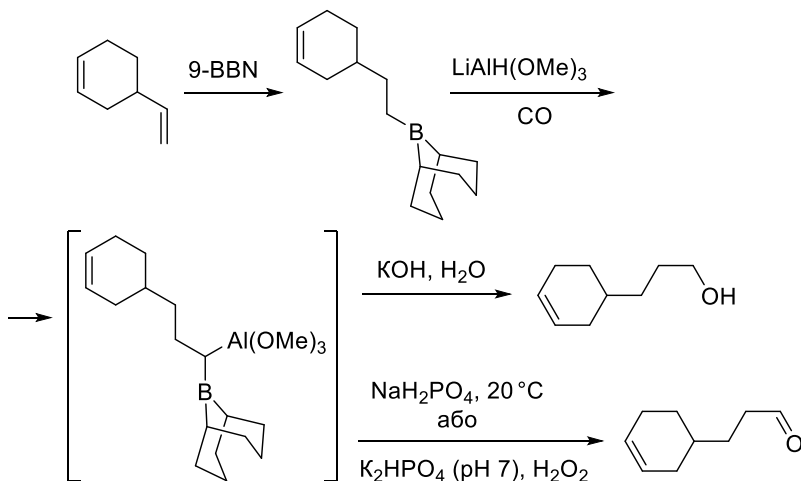
При карбонілюванні циклічних тексилборанів об'ємний тексильний залишок не приєднується до Карбону, і результатом реакції буде циклічний кетон. На схемі 2.14 цей процес показано на прикладі стереоселективного синтезу пергідроіндан-1-ону.

Схема 2.14



Окрім третинних спиртів і кетонів, шляхом карбонілювання алкілборанів можна добути первинні спирти та альдегіди: для цього потрібно проводити карбонілювання похідних 9-BBN у присутності триметоксиалюмогідриду літію (схема 2.15) або три(ізопропокси)борогідриду калію.

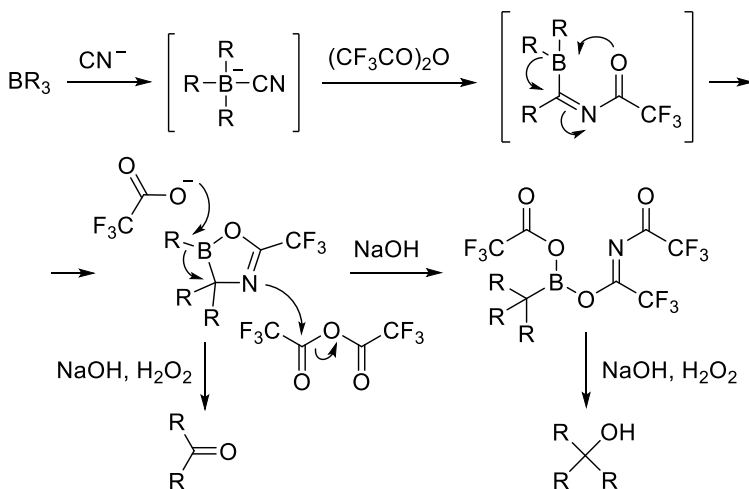
Схема 2.15



Утворений бороалкоголят при обробці водним лугом гідролізує до первинного спирту, а в присутності слабких окисників – до альдегіду (схема 2.15).

Звісно, карбонілювання в атмосфері CO при підвищеному тиску – методика незручна та небезпечна. Альтернативний спосіб карбонілювання ґрунтується на перегрупуванні комплексу алкілборану з ціанід-іоном (схема 2.16).

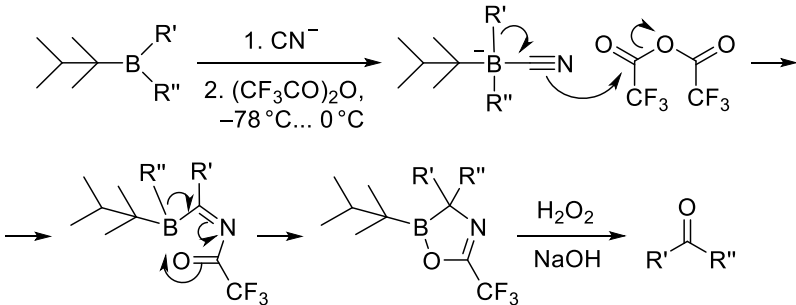
Схема 2.16



Цей комплекс утворюється при обробці триалкілборану ціанідом натрію (схема 2.16). Додавання до комплексу ангідриду трифлуороцтової кислоти у приводить до міграції двох алкільних груп до атому Карбону ціаніду, а подальша обробка лужним розчином пероксиду веде до утворення кетону. Якщо ж після трифлуороцтового ангідриду обробити продукт лугом, до Карбону нітрильного фрагменту переміщується третій алкільний залишок, і після додавання  $H_2O_2$  утворюються третинні спирти (схема 2.16).

Із несиметричних похідних тексилборану за цією методикою можна синтезувати несиметричні кетони (схема 2.17).

Схема 2.17

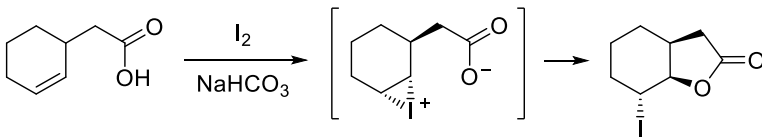


Також формальне карбонілювання боранів можна провести дією  $\text{Cl}_2\text{CHOMe}$  в присутності *трет*-бутилату Калію, після чого розщепити утворений циклічний адукт лужним розчином гідрогенпероксиду (перегрупування типу Матесона).

## 2.5. Йодолактонізація

Цікавою реакцією ізогіпсичного приєднання до зв'язку  $\text{C}=\text{C}$  в субстратах із додатковою карбоксильною функцією є йодолактонізація. Це перетворення відбувається в лужному середовищі при обробці йодом і проходить через стадію йодонієвого катіону, який взаємодіє із карбоксилат-аніоном з утворенням лактону (схема 2.18).

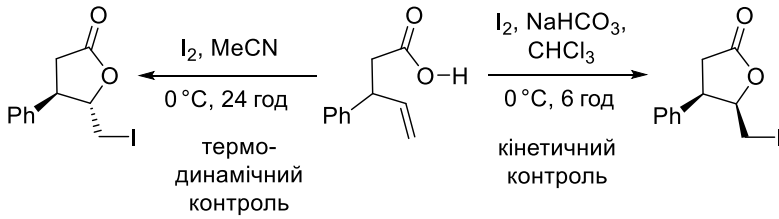
Схема 2.18



За цією реакцією легко синтезувати п'ятичленні лактони, хоча відомі приклади утворення шести- та чотирьохчленних циклів.

Йодолактонізація завжди проходить як *анти*-приєднання, але конфігурація новоствореного центру в окремих (досить рідкісних) випадках може визначатись умовами реакції (схема 2.19).

**Схема 2.19**



Слід зазначити, що йодолактонізація є частковим випадком більш широкої групи реакцій галоциклізації, що в останні роки активно досліджуються також і українськими вченими.



### 3. Неізогіпсичні перетворення функціональних груп: окиснення

Неізогіпсичні перетворення пов'язують різні рівні окиснення органічних сполук. Очевидно, що окиснення призводить до зростання рівня окиснення, а відновлення – до зменшення.

Внаслідок виняткового, в порівнянні з іншими гетероатомними похідними, розповсюдження оксигеновмісних органічних сполук, більшість окисно-відновних реакцій стосуються взаємоперетворень оксигеновмісних функціональних груп. Тим не менш, існують методи селективного окиснення / відновлення й інших функціональних груп.

Усі окисники мають дві важливі характеристики, що визначають можливість їх використання для окиснення певних функціональних груп. Першим параметром є *окисно-відновний потенціал* реагента – термодинамічна характеристика, що визначає принципovu можливість окиснення ним тієї чи іншої групи, але не гарантує, що ця реакція відбудеться. Якщо різниця окисно-відновних потенціалів окисника та окиснювальної сполуки позитивна, потрібно розглянути другу характеристику окисника, а саме – механізм дії (хімізм процесу). Власне *механізм окиснення* визначає можливість реакції та відповідає за селективність окисника – дуже важливу для органічної хімії здатність окиснювати одну функціональну групу в присутності інших, здатних до окиснення фрагментів.

Матеріал цього розділу буде викладений відповідно до функціональних груп, що окиснюються.

#### 3.1. Окиснення спиртів

Різноманітні варіації окиснення спиртового фрагменту активно використовувались в органічному синтезі від початку його розвитку.

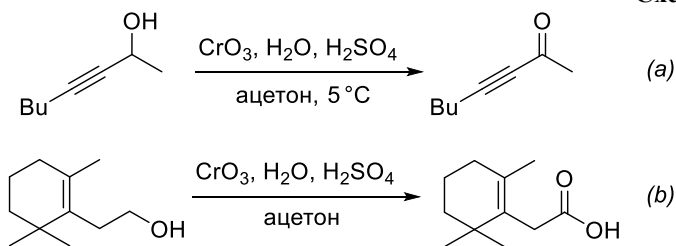
Практично цінними перетвореннями цієї групи є окиснення первинних і вторинних спиртів до відповідних карбонільних сполук – альдегідів і кетонів, а також окиснення первинних спиртів безпосередньо до карбонових кислот. Загальновідомо,

що третинні спирти є доволі стійкими до дії окисників, і *трет*-бутанол нерідко використовується як розчинник в різноманітних реакціях окиснення. Для окиснення третинних спиртів потрібні доволі жорсткі умови, причому обов'язково має місце деградація карбонового ланцюга, яка часто є непередбачуваною. Тому ця реакція майже не має препаративного значення.

### 3.1.1. Окиснення спиртів реагентами на основі Cr (VI)

Першим із окисників, що масово застосовувався саме для окиснення спиртової групи, був *реагент Джонса* – кислотний розчин хроматної кислоти. Одержують цей окисник при розчиненні  $K_2Cr_2O_7$  або  $CrO_3$  у водному розчині сірчаної кислоти, а основна реакція окиснення зазвичай проводиться в ацетоновому розчині. Реагент Джонса є достатньо сильним окисником, але, з точки зору сучасної хімії, він – малоселективний. Хоча цей реагент за умов його використання не зачіпає кратні зв'язки Карбон–Карбон (схема 3.1) та неактивовані донорними групами бензильні положення, все ж переважна більшість здатних до окиснення функціональних груп (наприклад, альдегіди, аміни, сульфіди, феноли) не витримують дії цього окисника. Ще одним недоліком реагенту Джонса є його висока кислотність.

Схема 3.1

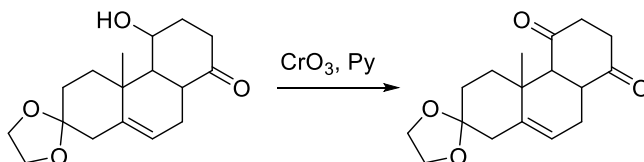


Первинні спирти окиснюються в даних умовах до карбонових кислот (схема 3.1b), зупинка на стадії утворення альдегіда є важко досяжною.

Більш м'який агентом окиснення спиртів є розчин  $CrO_3$  в піридині: по-перше, це середовище не є кислим, по-друге, внаслідок утворення комплексу з нуклеофільними молекулами піридину електрофільність окисника зменшується. За таких умов у

субстраті можуть бути присутні ацидофобні групи, і взагалі коло функціональних груп, стійких до дії цього окисника, значно ширше порівняно з реагентом Джонса. Так, незмінними залишаються ацетальні або кетальні (схема 3.2) та сульфідні фрагменти; але найважливішим досягненням методу стала можливість зупинки окиснення первинних спиртів на стадії утворення альдегідів. Та суттєвою проблемою такої методики стали труднощі виділення продуктів із піридинового розчину.

Схема 3.2



Для подолання цієї проблеми Колінс запропонував використовувати окремо виділений комплекс піридину та  $\text{CrO}_3$  (рис. 3.1) в розчині дихлорометану. Цей реагент застосовується або в стехіометричній кількості, або, здебільшого,

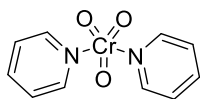
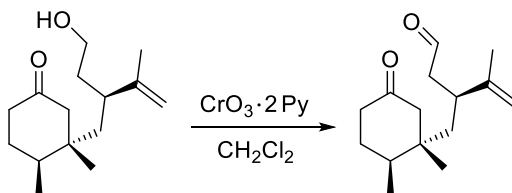


Рис. 3.1

в невеликому надлишку, що значно спрощує процедуру виділення продукту, але при цьому окиснення за ефективністю не поступається початковій методиці (схема 3.3).

Схема 3.3



Ще два схожих комплекси хроматів з піридином (рис. 3.2) були запроваджені в органічний синтез Корі зі співробітниками: піридинію хлорохромат (PCC) та піридинію дихромат (PDC).

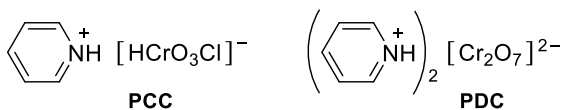
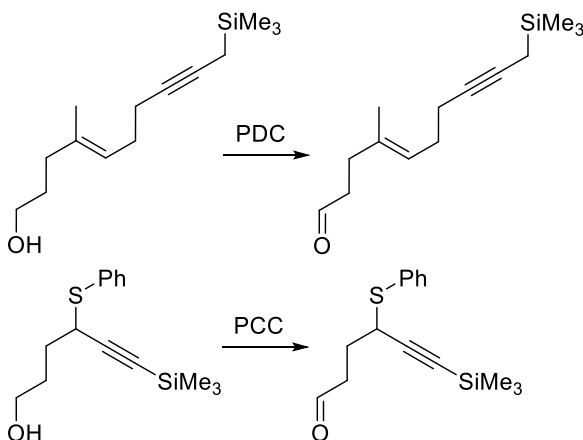


Рис. 3.2

Основною сферою застосування цих реагентів є окиснення первинних спиртів до альдегідів (схема 3.4). Реакція проводиться в поліхлороалканах (типovým є  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , в якому реагенти дуже обмежено розчиняються). PCC є більш реакційноздатним, але має досить сильну кислотність (близьку до PPTS – *para*-толуенсульфонату піридинію – кислотного каталізатора). PDC є суто нейтральним реагентом, толерантним навіть до вінілових етерів. При заміні розчинника на DMF, разом із підвищенням розчинності, суттєво зростає активність обох реагентів: як наслідок, первинні спирти окиснюються до кислот. Цікаво, що за присутності каталітичних кількостей кислот (оцтової чи трифлуорооцтової кислоти, трифлуороацетату піридинію) реакційна здатність PDC – нейтрального реагента – суттєво збільшується.

Схема 3.4

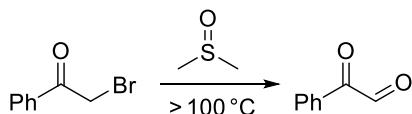


Застосування PCC та PDC для окиснення вторинних спиртів до кетонів також дає чудові результати.

### 3.1.2. Окиснення спиртів за участю диметилсульфоксиду

Першим прикладом отримання карбонільних сполук за участю DMSO як окисника було окиснення  $S_N2$ -активних галогенідів (в першу чергу, бензильних і  $\alpha$ -карбонільних похідних, схема 3.5). Реакція відбувається при нагріванні та іноді потребує додавання слабких основ.

Схема 3.5

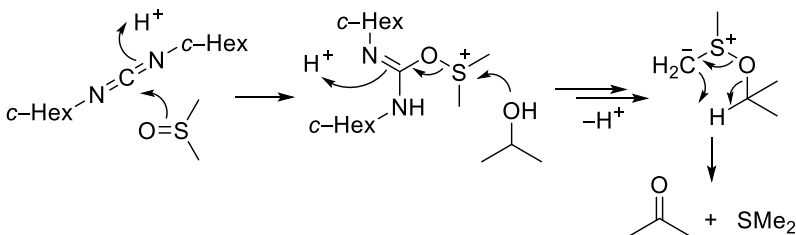


Саме висока температура та труднощі вилучення продукту із розчину DMSO й були недоліком цього методу. Процес проходив шляхом *O*-алкілювання DMSO за атомом з подальшим елімуванням диметилсульфіду.

М'якими та специфічними є методи окиснення спиртів до карбонільних сполук дією активованих похідних диметилсульфоксиду. Активація диметилсульфоксиду відбувається при взаємодії його з різноманітними електрофільними агентами (у кожному методі використовуються свій активуючий агент), в подальшому активована частинка атакується спиртом як нуклеофілом; на останній стадії елімінується диметилсульфід.

Окиснення за Моффатом (або Пфіцнером – Моффатом), перший із методів цієї групи, використовує карбодііміди (DCC або EDC) та кислотний каталіз; механізм процесу зображено на схемі 3.6.

Схема 3.6



В подальшому з'явилося багато модифікацій цієї реакції, які різняться набором активуючих реагентів, а саме:

- $(\text{CF}_3\text{C}(\text{O}))_2\text{O} + \text{Et}_3\text{N}$ ;
- $(\text{COCl})_2 + \text{Et}_3\text{N}$  (реакція Сверна, найбільш поширена);
- $\text{Ac}_2\text{O}$ ;
- $\text{P}_2\text{O}_5$ ;
- $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$  (або  $\text{Et}_3\text{N}$ ) (реакція Паріх – Дерінга).

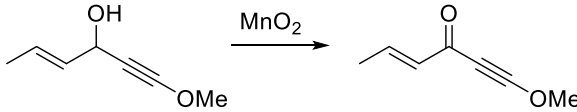
Механізм усіх цих перетворень схожий на такий для реакції Моффата. З огляду на хімізм процесу (до активованого DMSO може приєднуватись лише спирт), при окисненні первинних спиртів реакція зупиняється на стадії альдегіду, і проблема переокиснення принципово відсутня; виділення продукту із реакційної суміші також не викликає особливих труднощів. Але можливі побічні процеси, які пов'язані із електрофільністю власне активуючого реагенту: ацилювання спирту та елімінування. Додаткові технічні ускладнення при окисненні за участю DMSO виникають через необхідність дотримуватись низької температури та через виділення диметилсульфіду – легкої сполуки із сильним неприємним запахом.

### **3.1.3. Сполуки Мангану як окисники спиртів**

*Перманганат калію* є найдавнішим і найменш селективним окисником первинних та вторинних спиртів. За кислих, нейтральних та лужних умов  $\text{KMnO}_4$  окиснює первинні спирти до кислот.

Значно цікавішим з точки зору сучасної органічної хімії є *діоксид мангану*, який порівняно м'яко окиснює первинні та вторинні спирти до відповідних карбонільних сполук. Окрім відсутності подальшого окиснення альдегідів до кислот, даний реагент має дві суттєві переваги перед іншими методами: по-перше, він є нейтральним, по-друге, нерозчинним у неорганічних розчинниках, що дозволяє відділяти продукт фільтруванням. При тривалому зберіганні діоксид мангану втрачає активність, тому рекомендується застосування свіжоприготованого  $\text{MnO}_2$  (його отримують відновленням перманганату калію, наприклад, етиловим спиртом).

Схема 3.7



Даний реагент вступає в реакцію за схемою "адсорбція – радикальне окиснення – десорбція", причому перебіг процесу регулюється стадією адсорбції. Це дає можливість:

- селективно проводити окиснення менш стерично утруднених гідроксильних груп;
- селективно окиснювати алілові (схема 3.7) та бензильові спирти до енонів та еналів у присутності насичених спиртів (наявність  $\pi$ -систем алкенів сприяють адсорбції);
- регулювати швидкість окиснення зміною розчинника: в найменш полярних алканах  $\text{MnO}_2$  є суттєво більш активним, ніж в етерах, через конкуренцію між субстратом та розчинником за адсорбент.

### 3.1.4. Сполуки Йоду високої валентності в реакціях окиснення спиртів

Йод у вищих ступенях окиснення є основою багатьох корисних реагентів для органічного синтезу. У якості окисників спиртової групи найбільш відомі два з них (рис. 3.3) *йодоксибензойна кислота* (IBX) та *періодинан Десса – Мартіна* (DMP).

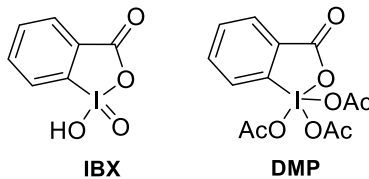


Рис. 3.3

Перший реагент є продуктом окиснення *орто*-йодобензойної кислоти сильними окисниками (найчастіше –  $\text{KBrO}_3$  в  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). IBX – достатньо сильний окисник, що часто призводить до переокиснення спиртів; цей реагент не дуже добре зберігається та може бути вибухонебезпечним, тому в наш час використовується обмежено.

DMP є продуктом вичерпного ацилювання IBX оцтовим ангідридом. Ця сполука є значно більш безпечною у використанні, більш стабільна у зберіганні та, головне, достатньо селективна для окиснення первинних спиртів до альдегідів. DMP по праву вважається одним із найбільш м'яких окисників, але має ряд недоліків, а саме: велику молекулярну масу (часто кількість окисника за масою значно більша за масу субстрату) і порівняно високу вартість. Саме тому він рідко використовується для синтезів, які проводяться у великих масштабах.

### **3.1.5. Інші окисники спиртової групи**

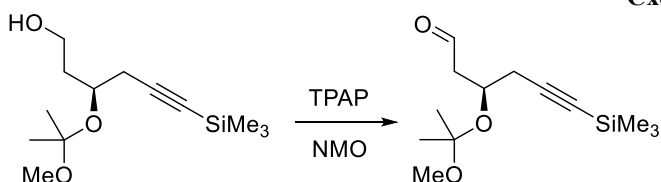
Сполуки Рутенію (VII) та (VIII) є надзвичайно сильними окисниками; так, похідні Ru в ступені окиснення +8 схильні вибухати при контакті в чистому вигляді з багатьма органічними сполуками. Тим не менш, за умови використання в розведених розчинах (часто – в каталітичних кількостях) сполуки Рутенію ефективно окиснюють первинні та вторинні спирти, відповідно, до карбонових кислот і кетонів.

В силу високої вартості сполук Рутенію, розповсюдження набуло каталітичне окиснення за участю  $\text{RuO}_4$ , який генерується з будь-яких низьковалентних сполук рутенію (зазвичай,  $\text{RuCl}_3$  чи  $\text{RuO}_2$ ) та сильних окисників ( $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{KBrO}_3$ ,  $\text{NaClO}$ ), які потрібно застосовувати у стехіометричній кількості. Це середовище нетолерантне до багатьох функціональних груп та здатне окиснювати кратні зв'язки, бензильні положення, аміни, інколи – аміди та етери. Але зі спиртовими групами  $\text{RuO}_4$  реагує значно швидше, ніж з більшістю перелічених фрагментів, тому часто застосовується для вичерпного окиснення спиртових груп.

Єдині функціональні групи, які окиснюються  $\text{RuO}_4$  швидше за спиртові, – кратні зв'язки Карбон–Карбон. Подолати цю перешкоду допомагають перрутенати (сполуки Рутенію +7), які все ще виявляють сильну окисню дію по відношенню до спиртів, але не зачіпають подвійні та потрійні зв'язки. Зручним та комерційно доступним є *перрутенат тетрапропіламонію* (TPAP), або *реагент Лея*, що може використовуватись і у стехіометричній кількості (але при цьому іноді окиснює первинні спирти до кислот), і в поєднанні з *N*-оксидами третинних амінів, наприклад,

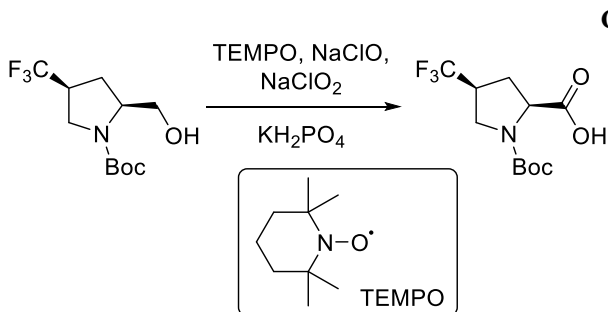


NMO (зазвичай вдається зупинити окиснення первинного спирту на стадії альдегиду, схема 3.8).



*Реагентом Фетісона* називають карбонат срібла, адсорбований на целюлах. За механізмом окиснення та сферою застосування цей реагент подібний до  $MnO_2$ , але має трохи нижчий окисно-відновний потенціал, а його активність практично не залежить від умов одержання та зберігання.

*Тетраметилпіперидилоксил* (TEMPO) – вільний радикал, достатньо стабільний завдяки екрануванню метильними групами радикального центру. Із усіх реагентів, які окиснюють первинні спирти до карбонових кислот, TEMPO вважається найм'якшим окисником. На особливу увагу заслугоує можливість застосування його в каталітичних кількостях (за умов наявності стехіометричної кількості гіпохлориту натрію чи системи хлорит / гіпохлорит). Однією із найбільш популярних є методика, яка використовує хлорит натрію як стехіометричний окисник, а TEMPO та  $NaClO$  в каталітичних кількостях; таке середовище толерантне до багатьох функціональних груп (кратні зв'язки, аміни, сульфіді, феноли тощо). Реакція проводиться у практично нейтральному буферному розчині за  $pH = 6,8$  (схема 3.9).



## 3.2. Окиснення карбонільних сполук

### 3.2.1. Окиснення альдегідів

Альдегіди надзвичайно легко, в порівнянні з іншими оксигеновмісними функціональними групами, окиснюються до карбонових кислот. Тому селективне окиснення альдегідів зазвичай не складає синтетичної проблеми: для цього достатньо використати слабкі окисники, що не зачіпають інші функціональні групи. Важливо, що окисно-відновний потенціал цього перетворення суттєво залежить від рН середовища: при збільшенні рН він знижується (тобто, в лужному середовищі окиснення проходить легше).

Найчастіше використовують три методи селективного окиснення альдегідів до кислот.

$Ag_2O$  – гетерогенний реагент, активність якого часто залежить від терміну зберігання, тому варто застосовувати свіжо-приготовлений. Єдині субстрати, для яких цей метод не підходить, – алкілгалогеніди: первинні (рідше – вторинні) можуть алкілювати карбоксильну групу, що утворюється в реакції, а третинні – зазнавати елімінування.

В окисненні за Пінніком використовується стехіометрична кількість хлориту натрію ( $NaClO_2$ ). Кращих результатів можна досягти завдяки використанню буферу із  $Na_2HPO_4$ , а у випадку  $\alpha,\beta$ -ненасичених альдегідів використання буферу стає необхідним. Проміжною сполукою в даному процесі є гіпохлорит натрію, який, як відомо, є достатньо агресивним окисником і хлоруючим агентом, що може зашкодити реакції. Для запобігання побічним процесам за участю цього інтермедіату використовуються тризаміщені алкени (2-метилбутен, трихлороетилен) чи електронозбагачені ароматичні сполуки (резорцин).

Комбінація реагентів  $MnO_2$  – *ціанід* ( $HCN$  або  $NaCN$ ) дозволяє м'яко окиснювати альдегідну групу. Реакція проводиться одноколбовим методом: спочатку утворюється ціаногідрин, який окиснюється до  $\alpha$ -кетонітрилу та відразу зазнає гідролізу ( $CN^-$  як псевдогалогенід є відхідною групою). Оскільки ціанід-іон регенерується, то, очевидно, він може бути використаний в каталітичних кількостях. Як і у випадку окиснення спиртів,

діоксид мангану окиснює ароматичні та  $\alpha,\beta$ -ненасичені альдегіди краще, ніж насичені сполуки, через більш ефективну адсорбцію.

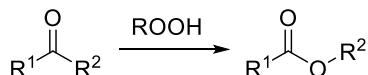
Варто зауважити, що альдегідну групу можна селективно окиснити навіть реагентом Джонса за умови уникнення надлишку окисника в реакційній суміші.

### 3.2.2. Окиснення кетонів з розривом зв'язку C–C

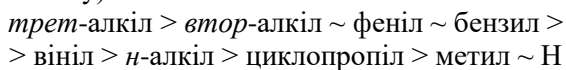
Звісно, за жорстких умов при дії високоактивних окисників кетони будуть зазнавати окисного розщеплення карбонового ланцюга поблизу групи C=O. Але такі процеси проходять неконтрольовано та неселективно, наслідком чого є утворення суміші продуктів, тому деяке препаративне значення мають лише найпростіші реакції на зразок окиснення циклогексанону киплячою нітратною кислотою до адипінової кислоти.

Більш селективним, отже, і більш розповсюдженим, є відкрите в 1899 р. окиснення кетонів (або альдегідів) до естерів за Байєром – Віллігером (схема 3.10).

Схема 3.10



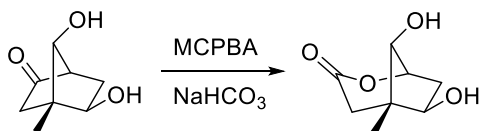
Перетворення відбувається при дії перекисних похідних – органічних надкислот (*мета*-хлоропероксибензойної (MCPBA), надоцтової та надтрифлуороцтової кислоти), рідше застосовують перекис водню. Як впливає зі схеми 3.10, мігрувати до атому Оксигену можуть обидва замісники. Це не є проблемою у випадку симетричних кетонів, як циклічних (в цьому випадку утворюються лактони), так і ациклічних. Але питання регіоселективності реакції Байєра – Віллігера стає актуальним у випадку несиметричних кетонів. Дослідним шляхом було встановлено ряд рухливості замісників (група, що мігрує, утворює зв'язок із атомом Оксигену):



Таким чином, в більшості випадків вдається передбачити основний продукт, а сама реакція проходить із достатньою для

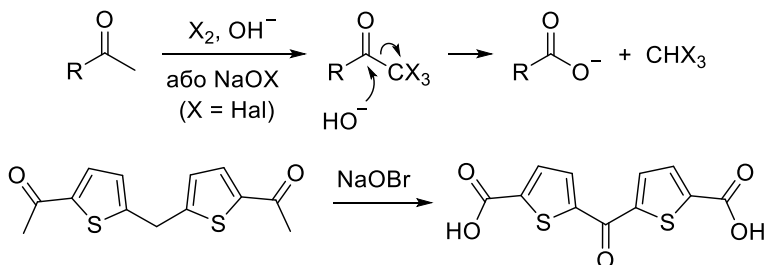
практичних потреб селективністю (схема 3.11), не зачіпаючи деякі інші функціональні групи.

Схема 3.11



Галоформна реакція як метод окиснення метилкетонів до карбонових кислот може бути проведена на порівняно вузькому колі субстратів. Процес відбувається під дією вільного галогену (бromу чи йоду) або гіпохлориту (гіпоброміту) Натрію в сильнолужному середовищі (схема 3.12); після вичерпного галогенування метильна група кетону під дією луку відщеплюється у вигляді галоформу.

Схема 3.12



Що стосується синтетичної цінності цього перетворення, то, зокрема, послідовність ацетилювання – галоформна реакція можна розглядати як метод карбоксилювання деяких (гетеро)-ароматичних сполук (схема 3.12).

### 3.2.3. Окиснення кетонів за $\alpha$ -положенням

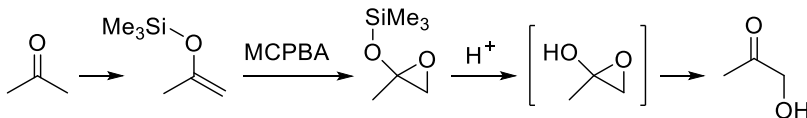
Одним із найстаріших реагентів, здатних окиснювати кетони та альдегіди до  $\alpha$ -дикарбонільних сполук, є діоксид селену. Зараз цей окисник використовують не так часто: окрім незручностей, пов'язаних із високою токсичністю та сильним різким запахом, недоліком  $\text{SeO}_2$  є його недостатня селективність. Так, під дією цього реагенту алільні та бензильні  $\text{CH}_2$ -групи також окисню-

ються до кетогруп, інколи навіть швидше, ніж  $\alpha$ -положення карбонільної похідної. При наявності двох метиленових груп в кетоні селективність їх окиснення за допомогою  $\text{SeO}_2$  практично відсутня.

Наступний матеріал цього розділу стосується реакцій, в ході яких відбувається гідроксилювання  $\alpha$ -положення до карбонільних сполук. Більшість із цих перетворень є здобутками сучасного органічного синтезу та характеризуються достатньою регіота стереоселективністю.

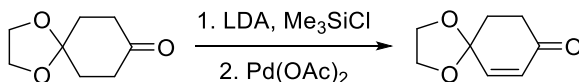
Вихідними речовинами *гідроксилювання за Руботтомом* є попередньо одержані силільні еноляти кетонів. Реакція проводиться подібно до реакції епоксидування звичайних алкенів надкислотами (схема 3.13). Після утворення епоксидного фрагменту та розщеплення силільного етеру протонними кислотами або флуоридами одержаний гідроксиоксиран ізомеризується в гідроксикетон. Регіоселективність відповідає регіоселективності утворення силіленолятів (див. розділ 10.4).

Схема 3.13



Субстратами *окиснення за Саєгусою* – *Іто* також є силіленоляти кетонів або альдегідів, а результатом реакції – відповідні  $\alpha,\beta$ -ненасичені карбонільні сполуки (схема 3.14). У якості окисника тут застосовують солі  $\text{Pd}^{2+}$ , які додають або в стехіометричних, або в каталітичних кількостях зі співокисником (солі  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{O}_2$  або комбінація цих речовин).

Схема 3.14



Енантіоселективне гідроксилювання енолатів, попередньо утворених із кетонів або амідів карбонових кислот, може бути

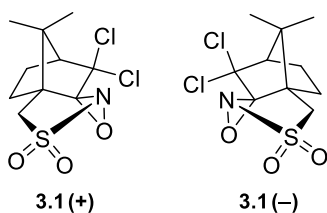
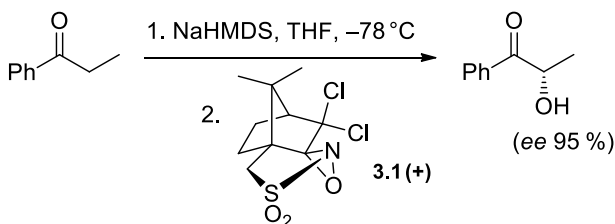


Рис. 3.4

проведене шляхом їхньої взаємодії з оксазиридинами Девіса. Ці сполуки одержують хлоруванням амиду камфорсульфонової кислоти; вони є доступними у вигляді обох енантіомерів – 3.1(+) та 3.1(-) (рис. 3.4); також відомі їх похідні, одержані заміщенням атомів Хлору.

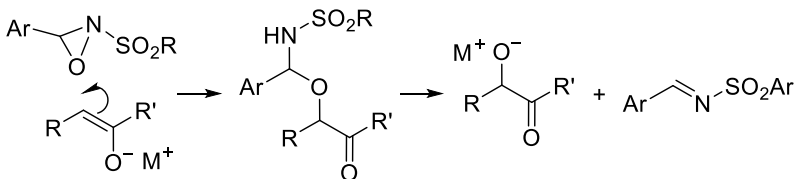
Реакція характеризується високою енантіоселективністю, а найкращі результати дають жирноароматичні кетони (схема 3.15).

Схема 3.15



В синтетичній практиці аналогічну реакцію можна використати і для неенантіоселективного гідроксилювання, але в цьому випадку використовують більш дешеві *N*-сульфонілоксазириди-ни. Механізм окисної дії цих реагентів зображено на схемі 3.16.

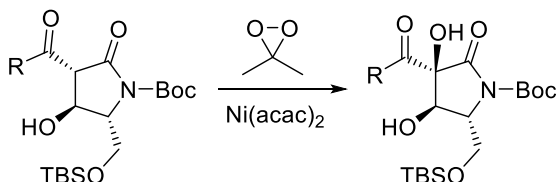
Схема 3.16



Диметилдіоксиран може бути застосований для гідроксилювання метиленактивних сполук, в першу чергу –  $\beta$ -дикарбонільних (схема 3.17). Для реакції необхідний каталіз перехідними

металами, що, знаходячись у вищих ступенях окиснення, і є первинними окисниками.

Схема 3.17



Про інші сфери застосування диметилдіоксирану див. у наступному розділі, присвяченому епоксидуванню.

Нарешті, потрібно нагадати, що галогеноалкани належать до більш високого рівня окиснення, ніж алкани, тому *галогенування карбонільних сполук* теж формально відноситься до групи реакцій, в ході яких відбувається окиснення  $\alpha$ -положення. Це дуже важливе перетворення, завдяки якому одержують реакційноздатні попередники, зокрема, для синтезу гетероциклів. Галогенування кетонів може проводитись безпосередньою дією на кетони галогенуючих реагентів (вільні галогени, сполуки зі зв'язком N–Hal) або ж через попереднє генерування енолятів.

### 3.3. Епоксидування та гідроксилювання алкенів

У цьому розділі представлено споріднені реакції окиснення кратного зв'язку, які проходять зі збереженням карбонового скелету і переводять олефіни (перший рівень окиснення) у епоксиди або віцинальні діоли (другий рівень окиснення). Велика частка наведеної тут інформації стосується енантіоселективних методів окиснення. Нагадаємо, що при гідролізі епоксиду також утворюється фрагмент гліколю, але конфігурація його центрів може відрізнятись від конфігурації діолу, отриманого прямим гідроксилюванням алкену; таким чином, можна вважати ці два підходи до синтезу гліколей взаємодоповнюючими.

Потрібно уточнити, що зі збереженням карбонового скелету проходять іще два типи окиснення ненасичених сполук: окиснення алільного положення алкенів (за допомогою NBS або SeO<sub>2</sub>) та окиснення ароматичних сполук до хінонів. Остання

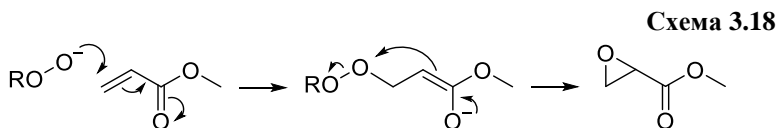
реакція відбувається під дією різноманітних за природою окисників, наприклад, церійамонійнітрату (CAN –  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ ),  $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ , але універсального серед них немає. Характер цих видів окиснення й обмежена сфера застосування не дозволяють їм поки що зайняти надійне місце серед сучасних методів органічного синтезу.

### 3.3.1. Неенантіоселективні методи епоксидування алкенів

Для епоксидування неактивованого зв'язку  $\text{C}=\text{C}$  використовуються МСРВА, надоцтова та надтрифлуороцтова кислоти; реакція може бути проведена за досить м'яких умов. Епоксидування є типовою хелетропною [2+1] реакцією (див. розділ 15.2), а тому виявляє високу стереоспецифічність.

Багатокомпонентні суміші із пероксидів (гідрогенпероксид, *трет*-бутилгідропероксид (ТВНР) тощо) та сполук перехідних металів ( $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ ,  $\text{VO}(\text{acac})_2$ ,  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ) є гарним варіантом для епоксидування алкенів, які містять групи, здатні координувати іон металу. Реакція відбувається шляхом утворення перокси-комплексів перехідних металів з наступним перенесенням атома Оксигену до  $\pi$ -системи алкену. Отже, такі системи здійснюють селективне епоксидування алільних та гомоалільних спиртів, третинних амінів, карбонових кислот ті їх амідів.

Одним із найкращих способів епоксидування електронодефіцитних алкенів (наприклад,  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук) є дія на субстрат пероксидними похідними ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , ТВНР) в основному середовищі. Епоксидування відбувається як приєднання за Міхаелем пероксид-аніону з подальшим нуклеофільним заміщенням біля атома Оксигену за участю енольного фрагменту аддукту Міхаеля (схема 3.18).

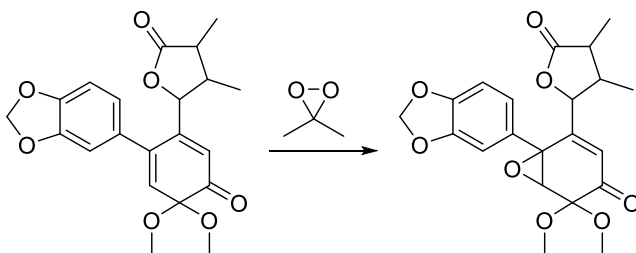


На жаль, несинхронний характер процесу робить цей метод нестереоспецифічним.



Діоксирани є ефективними, але недостатньо стійкими окисниками, тому більшість методик передбачає їх утворення *in situ*, наприклад, дією  $\text{KHSO}_5$  на карбонільні сполуки. Типовим методом є епоксидування алкенів у системі ацетон/оксон ( $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ), що генерує диметилдіоксиран (*реагент Мюппе*). Ця сполука також може бути приготована окремо та виділена у вигляді розчинів (розведений у ацетоні, або концентрований у галогенованих розчинниках). Висока електрофільність реагенту дозволяє епоксидувати малореакційноздатні і просторово утруднені алкени (схема 3.19). Побічними є різноманітні нецільові процеси окиснення, здебільшого – гідроксилювання метиленактивних сполук.

Схема 3.19



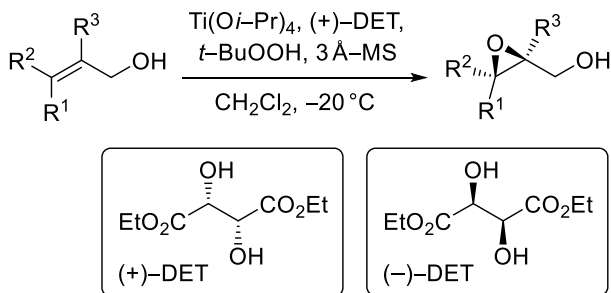
### 3.3.2. Енантіоселективне епоксидування алкенів

Енантіоселективне епоксидування алкенів є надзвичайно зручним інструментом асиметричного синтезу, оскільки дозволяє створювати одразу два хіральні центри визначеної конфігурації (розкриття більшості епоксидів може бути проведене стереоспецифічно як  $\text{S}_{\text{N}}2$  процес). Для окиснення різних типів алкенів існує три основні енантіоселективні методи.

*Епоксидування за Шарплессом* набуло широкого застосування в лабораторній практиці через високі енантіомерні виходи, доступність реагентів та широке коло можливих субстратів. Це перетворення у свій час стало одним з найважливіших досягнень асиметричного синтезу, за що Б. Шарплесс у 2001 р. отримав Нобелівську премію.

В реакцію вступають алільні спирти будь-якої структури, а джерелом асиметрії є порівняно дешеві та доступні оптично чисті естери винної кислоти – (+) та (–)-DET (схема 3.20).

Схема 3.20



Титановий алкоголь використовують у каталітичних кількостях 5–10 мольних %, а тартрату потрібно на 10–20 мольних % більше, порівняно із титановим каталізатором; позитивним також є застосування молекулярних сит в 3 або 4 Å. Окрім DET, у якості хірального індуктора можна також використати дізопропілтарtrat – (+)- та (–)-DІРТ; цей реагент також доступний і інколи веде до більшої селективності.

Суть реакції полягає в каталітичному окисненні алкенового фрагменту пероксидним залишком у складі комплексу, утвореному алкогольатами Титану, найчастіше –  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ , та DET (рис. 3.5). Послідовність утворення комплексу наступна: спочатку дві молекули титанового алкогольату разом із двома молекулами DET зв'язуються в димер, до якого послідовно, замінюючи ізопропілатні ліганди, координуються спирт і пероксид. Енантіомерний надлишок в епоксидуванні за Шарплессом зазвичай перевищує 90 %, виключенням є *цис*-монозаміщені алілові спирти, селективність епоксидування яких є нижчою.

Для прогнозування конфігурації епоксиду, утвореного при використанні різних енантіомерів DET, можна скористатись мнемонічним прийомом, зображеним на рис. 3.6.

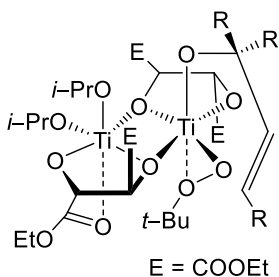


Рис. 3.5

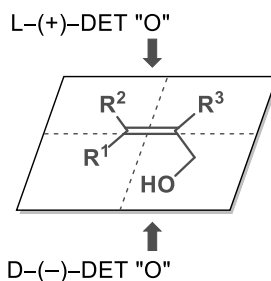


Рис. 3.6

При епоксидуванні хіральних алільних спиртів стереоселективність може бути дуже високою завдяки синергічній індукції титанового комплексу та хіального центру спирту. Також в умовах епоксидування за Шарплессом можна досягнути кінетичного розділення енантіомерів алільних спиртів: енантіомер, що відповідає конфігурації титанового комплексу, епоксидується значно швидше антиподу (рис. 3.7) і при конверсіях нижче 50 % перетворюватись буде майже виключно він.

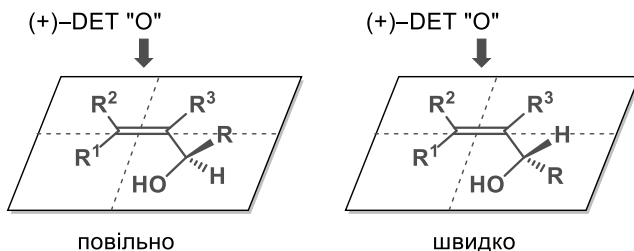


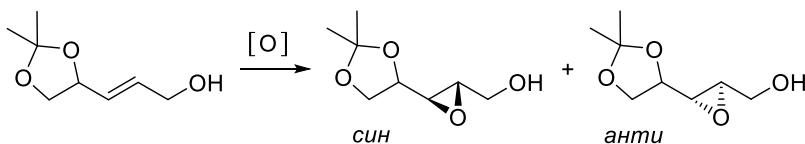
Рис. 3.7

Альтернативним методом розділення рацемічної суміші алільних спиртів є проведення певних перетворень (наприклад, ацилювання) під дією ферментів як хіральних індукторів; таким чином, реакція Шарплесса є одним із способів досить ефективного неензиматичного кінетичного розділення.

Субстрати епоксидування за Шарплессом, які вже містять хіральний центр, демонструють стереоселективність навіть за відсутності діетилартрату (схема 3.21). При внесенні хіального індуктора селективність буде більш високою, якщо конфігурація

новостворених хіральних центрів, продиктована каталізатором, співпадає із конфігурацією, яку задає наявний хіральний центр. Так, у прикладі, наведеному на схемі 3.21, частка основного продукту більша у реакції із тим ізомером DIPT, який сприяє утворенню більш вигідного продукту.

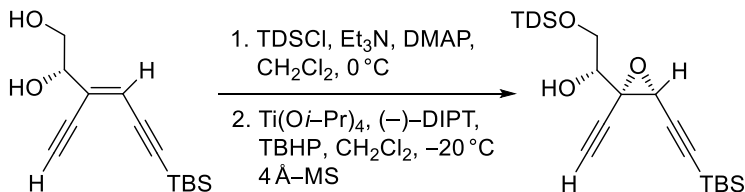
**Схема 3.21**



реагент	"син"	"анти"
Ti(O <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub> , ТВНР	1 : 2,3	
Ti(O <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub> , (-)-DIPT, ТВНР	1 : 90	збігання
Ti(O <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub> , (+)-DIPT, ТВНР	22 : 1	незбігання

При синтезі хромофору (+)-неокарциностатину (схема 3.22) для забезпечення селективної координації субстрату до титанового комплексу дальня оксигрупа обов'язково має бути захищеною, оскільки незахищений діол при дії (-)-DIPT не реагує, а в присутності (+)-DIPT утворює епімерний продукт.

**Схема 3.22**

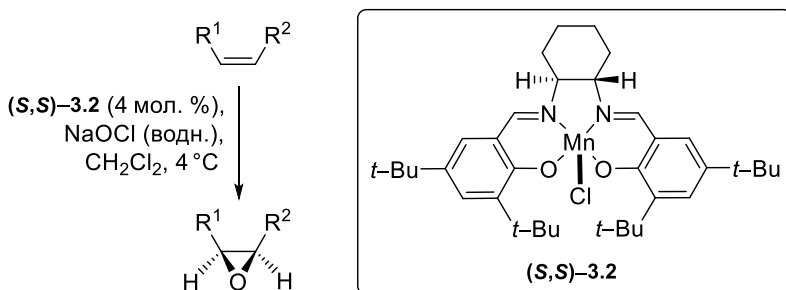


Для енантіоселективного епоксидування *цис*-дизаміщених алкенів найкращим вибором є реакція *Якобсена – Кауку* (схема 3.23).

Роль первинного окисника у цій реакції відіграє "саленовий комплекс" Мангану (V), що генерується з відповідного комп-

лексу Mn (III) та застосовується в каталітичній кількості (декілька мольних %). Терміном "сален" позначають групу лігандів – імінів, утвореними саліциловими альдегідами та 1,2-діаминами; і в альдегідному залишку, й у фрагменті діаміну можуть бути різноманітні замісники. На схемі 3.23, наприклад, зображено один із популярних каталізаторів цього класу – комплекс **3.2** у конфігурації (*S,S*). Цікаво, що відокремлений після проведення реакції каталізатор можна використовувати повторно декілька разів, хоча його активність при цьому стає дещо меншою.

Схема 3.23

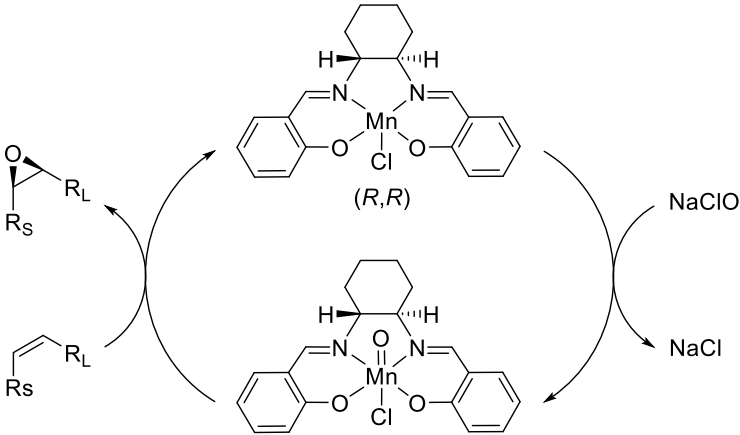


Співокисником, який використовується в стехіометричних кількостях, є гіпохлорит натрію (схема 3.23), під дією якого каталізатор переходить в активну форму (див. каталітичний цикл на схемі 3.24).

З найвищим ступенем енантіоселективності епоксидуються за Якобсеном *цис*-дизаміщені спряжені алкени, один із замісників у складі яких – об'ємна група (на схемі 3.24 позначена як  $R_L$ ; на цій же схемі  $R_S$  – арил, алкеніл або алкініл). Енантіоселективність перетворення (схема 3.24) забезпечується лише за рахунок стеричного відштовхування замісників, а будь-яких зв'язних взаємодій між субстратом та каталізатором не виникає.

*транс*-Дизаміщені алкени, порівняно із *цис*-ізомерами, реагують повільніше та з меншою селективністю; також незадовільні результати переважно показують термінальні алкени.

Схема 3.24



Епоксидування багатьох із тризаміщених алкенів відбувається з високим ступенем енантіоселективності; для тетразаміщених олефінів високої енантіоселективності можна досягнути лише в окремих випадках.

Для вибору конфігурації каталізатора існує мнемонічне правило (рис. 3.8).

Додавання субстехіометричних кількостей 4-фенілпіридин-*N*-оксиду підвищує селективність каталізатора, особливо при перетворенні тризаміщених алкенів; ймовірно, *N*-оксид координується до Мангану замість атома Хлору.

Каталітичний цикл, наведений на схемі 3.24, може дати лише дуже спрощене уявлення про механізм процесу. Насправді при епоксидуванні за Якобсеном процес відбувається дещо складніше, ніж синхронний перенос атома Оксигену: в деяких випадках має місце ізомеризація алкену, що свідчить про участь вільних радикалів, інший механізм передбачає участь чотиричленного проміжного адукту. Останні дослідження показують, що меха-

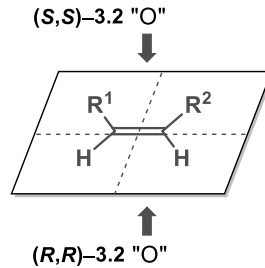


Рис. 3.8

нізм цієї реакції може сильно залежати від характеру замісників у субстраті та умов перетворення.

Перелік популярних методів енантіоселективного епоксидування завершує відкрите в 1996 р. епоксидування за Ши. Ця реакція охоплює коло "проблемних" для інших методів субстратів (*транс*-дизаміщені та тризаміщені несупряжені алкени) і є чудовим прикладом органокаталізу. На відміну від методу Якобсена – Кацуки, епоксидування за Ши не буде ефективним для спряжених, *цис*-дизаміщених олефінів та стиренів.

Цей метод – енантіоселективна модифікація диметилдіоксиранового епоксидування. В даному випадку первинним окисником та хіральною індуктором є діоксиран, одержаний із діацетальної похідної фруктози **3.3** (схема 3.25). У стехіометричній кількості додається зазвичай оксон, також можна застосувати перекис водню.

Схема 3.25

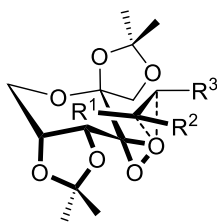
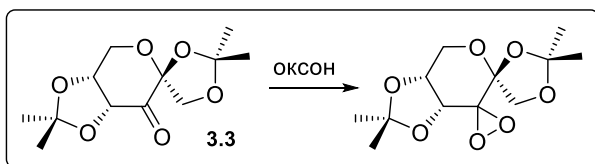
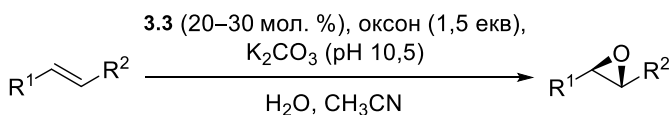


Рис. 3.9

При розгляді будови проміжного комплексу хірального окисника та алкєну (рис. 3.9) стає очевидним, що енантіоселективність реакції буде тим вищою, чим більше будуть від різнятись розміри замісників R<sup>1</sup> (менший за розміром) та R<sup>3</sup> (об'ємний замісник).

Коротко перелічимо деякі практичні аспекти проведення епоксидування за Ши. Кетон **3.3** – комерційно доступна сполука, також його можна легко синтезувати з природної *D*-фруктози послідовними реакціями кеталізації та окиснення дією РСС. Енантіомерний сполуці **3.3** каталізатор менш доступний: його отримують із *L*-фруктози, яку, в свою чергу, синтезують із *L*-сорбози у декілька стадій.

Вищі показники *ee* можна отримати при проведенні реакції в суміші метилаль – ацетонітрил. У випадку, коли до реакційної суміші у стехіометричній кількості додають не оксон, а перекис водню, фактичним окисником сполуки **3.3** є пероксимідна кислота, утворена внаслідок приєднання  $\text{H}_2\text{O}_2$  до  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Реакція проходить в основному середовищі (рН 10,5) у присутності поташу. Переважно для епоксидування диметилдіоксираном оптимальним буде рН 7–8, оскільки в більш лужному середовищі починає розкладатись співокисник – оксон, але каталізатор Ши за рН 7–8 зазнає руйнування (окиснюється за Байером – Вілігером, див. вище розділ 3.2.2) і лише при збільшенні рН реагує із оксоном достатньо швидко для того, щоб можна було знехтувати розкладом стехіометричного окисника. В цілому можна вважати, що епоксидування за Ши відбувається в м'яких умовах: температурний діапазон цієї реакції від –10 до 20 °С.

### **3.3.3. Гідроксилювання алкенів**

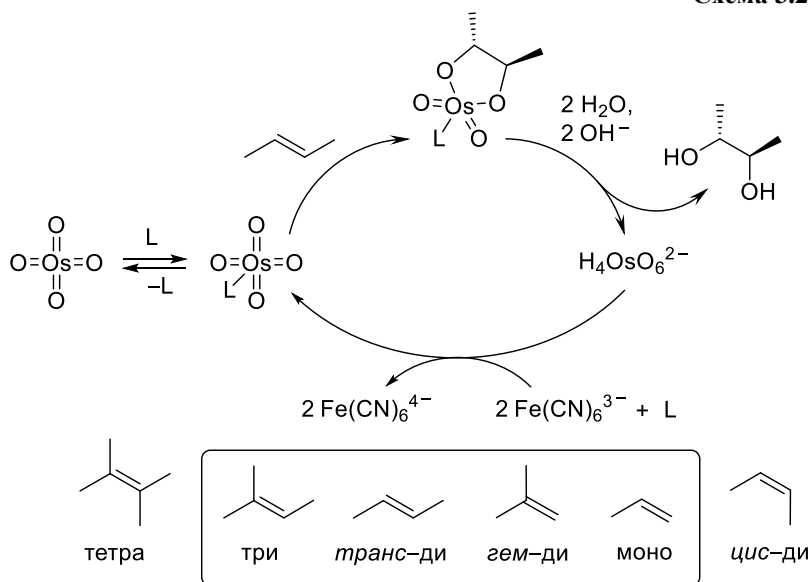
Важливим раннім методом неенантіоселективного *цис*-гідроксилювання алкенів було їх окиснення лужним  $\text{KMnO}_4$  (реакція Вагнера, 1888 р.), але, як відомо, цей окисник є занадто сильним і неселективним, що часто призводить до переокиснення; тому був розроблений більш м'який та селективний метод окиснення з використанням  $\text{OsO}_4$ . Надзвичайно висока токсичність та висока вартість реагента наштовхнули на розробку методик, що дозволяли б використовувати тетроксид Осмію у каталітичних кількостях. У наш час найбільш популярними є використання  $\text{OsO}_4$  у комбінації зі стехіометричною кількістю



*N*-оксиду третинного аміну (NMO або  $\text{Me}_3\text{N}^+\text{O}^-$ ) чи хлорату ( $\text{KClO}_3$ ,  $\text{Ba}(\text{ClO}_3)_2$ ).

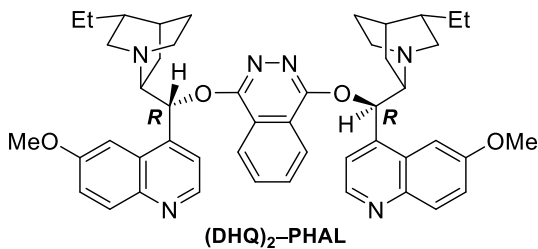
Розробка методу *енантіоселективного дигідроксилювання* була одним із досягнень Б. Шарплесса в галузі асиметричного синтезу. Основним окисником у цій реакції є комплекс Осмію із хіральним лігандом, і сіль Осмію, і ліганд присутні в реакційній суміші в каталітичних кількостях, а стехіометричний окисник – гексаціаноферат Феруму (III). На схемі 3.26 в загальних рисах зображено каталітичний цикл енантіоселективного дигідроксилювання за Шарплессом, там же наведено перелік можливих субстратів. Енантіоселективність гідроксилювання за цим методом буде вищою для виділених на схемі алкенів, але із монозаміщених похідних придатні лише сполуки із великим замісником.

Схема 3.26



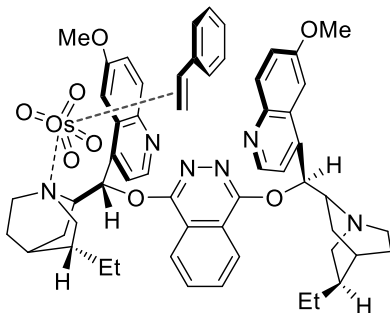
Хіральні комплекси для цієї реакції отримують на основі природних алкалоїдів із хінуклідиновим ядром та фталазину. На рис. 3.10 зображено ліганд, молекула якого складається із двох

залишків дигідрохініну (конфігурація асиметичного центру  $R$ ), приєднаних до 1,4-діоксофталязину ((DHQ) $_2$ -PHAL).

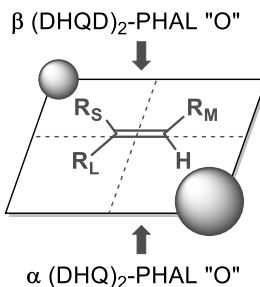


**Рис. 3.10**

Аналогічний хіральний індуктор, застосування якого приведе до утворення іншого енантіомера діолу, отримують на основі стереоізомеру дигідрохініну – дигідрохінідину (конфігурація відповідного асиметичного центру  $S$ ) та позначають як (DHQD) $_2$ -PHAL. При утворенні комплексу із цими лігандами Осмій координується за атомом Нітрогену хінуклідинового фрагменту, а конфігурація вищезгаданого центру ( $R$  чи  $S$ ) визначає напрям підходу до окисника олефіну, отже, і будову продукту (рис.3.11, на прикладі окиснення стирену в присутності (DHQD) $_2$ -PHAL).



**Рис. 3.11**



**Рис. 3.12**

Зараз комерційно доступними є суміші, які містять набір необхідних компонентів для енантіоселективного дигідроксилювання за Шарплессом, їх склад і позначення такі:

на 1 ммоль алкену

**AD-mix- $\alpha$**

(DHQ)<sub>2</sub>-PHAL (0,01 ммоль)

K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (0,002 ммоль)

K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (3 ммоль)

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 ммоль)

**AD-mix- $\beta$**

(DHQD)<sub>2</sub>-PHAL (0,01 ммоль)

K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (0,002 ммоль)

K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (3 ммоль)

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 ммоль)

Реакція відбувається в суміші *t*-BuOH – H<sub>2</sub>O (1 : 1), при 0 °C протягом 6–24 год.

Вибір необхідного реагента можна здійснити відповідно до рис. 3.12, де сферами позначено зони, екрановані об'ємними замісниками хірального каталізатора, а групи R<sub>L</sub>, R<sub>M</sub> та R<sub>S</sub> означають, відповідно, найбільший, середній та найменший замісник олефіну.

### 3.4. Окиснення алкенів із розривом зв'язку C–C

Після *cis*-дигідроксилювання алкену глікольний фрагмент можна розщепити дією NaIO<sub>4</sub> або Pb(OAc)<sub>4</sub> (відразу уточнимо, що останній реагент менш зручний через посередні виходи, низьку селективність, можливі побічні реакції та високу токсичність), отримавши таким чином два альдегіди або кетони. Такий вид розщеплення є особливо значимим для циклічних субстратів як метод синтезу діальдегідів, а також для термінальних алкенів.

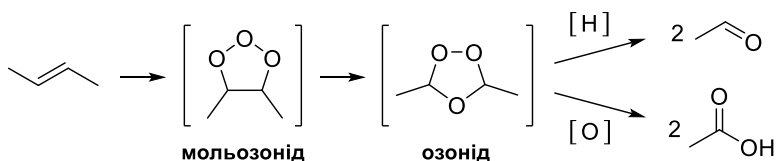
*cis*-Гідроксилювання та розщеплення гліколю можна проводити відразу в одній реакційній ємності, застосовуючи *реагент Лем'є – Джонса*, що є комбінацією тетроксиду Осмію (каталітична кількість) та періодату Натрію (стехіометричний окисник). Але варто врахувати, що вихід цільового продукту за цією реакцією не буде перевищувати сумарних виходів послідовно проведених реакцій гідроксилювання та розщеплення (а іноді є й нижчим), і єдиною перевагою цього методу є економія часу. Можливі варіації порядку додавання складових реагенту Лем'є – Джонса, зокрема, внесення NaIO<sub>4</sub> до початкової суміші із OsO<sub>4</sub> та NMO.

Тетроксид Рутенію у порівнянні із відповідною сполукою Осмію є окисником більшої сили, тому кратний зв'язок алкенів під дією RuO<sub>4</sub> розщеплюється з утворенням кетонів (якщо біля

атому Карбону зв'язку C=C було два замісника) або карбонових кислот (у випадку монозаміщеного Карбону). На практиці для проведення окиснення застосовують каталітичні кількості низьковалентної сполуки Рутенію (наприклад, RuCl<sub>3</sub>) та стехіометричну кількість перйодату Натрію.

Специфічним і спрямованим методом окисного розщеплення зв'язку C=C є *озоноліз*. Озон може розщеплювати кратні зв'язки різноманітних олефінів і навіть ароматичних циклів (хоча значно повільніше), але при цьому залишається толерантним до більшості функціональних груп Карбону (озоноліз не може бути проведеним лише за наявності сульфідного та фосфінового фрагментів). Є один дуже важливий аспект озонолізу 1,2-заміщених алкенів. Озоніди, утворені внаслідок приєднання озону до C=C-зв'язку (схема 3.27), за ступенем окиснення займають проміжне положення між альдегідами і кислотами, тому їх розщеплення здійснюють або в окисних умовах (додаючи, наприклад, водний розчин пероксиду водню), або в присутності відновників (диметилсульфід, трифенілфосфін тощо). В першому випадку отримують дві карбонові кислоти, в другому – два альдегіди (схема 3.27).

Схема 3.27



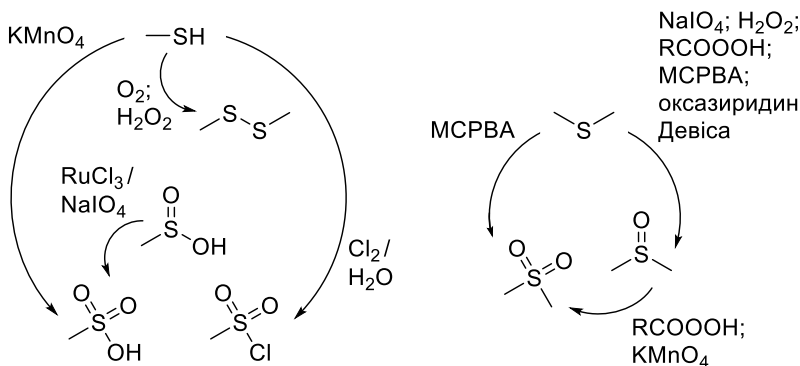
У випадку наявності двох замісників біля атома Карбону C=C зв'язку за будь-якої обробки озоніду продуктом буде кетон.

Основні труднощі при здійсненні озонування мають переважно технічний характер: генерування озону потребує спеціального обладнання (озонатор). Також не слід забувати про вибухонебезпечність озону.

### 3.5. Окиснення гетероатомних функціональних груп

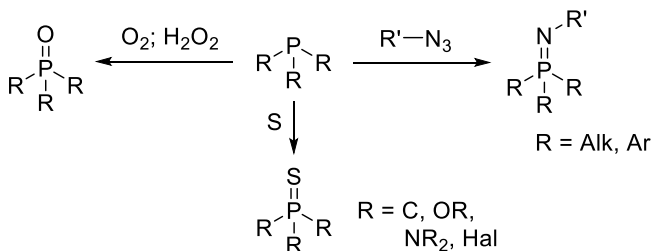
Із порівняно розповсюджених гетероатомів чи не найбільше можливих ступенів окиснення властиво Сульфуру. Ті із переходів сульфуровмісних органічних похідних у більш високу ступінь окиснення, що мають препаративне значення, схематично зображено нижче (схема 3.28).

Схема 3.28



Окисні процеси фосфоровмісних груп представлені переважно перетворенням похідних із тривалентним Фосфором у п'ятивалентний стан (схема 3.29).

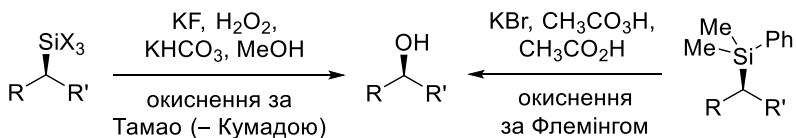
Схема 3.29



Окиснення деяких алкілсиланів є важливим для сучасного органічного синтезу методом одержання оптично активних вторинних спиртів. Працюючи незалежно, групи К. Тамао та І. Флемінга на початку 1980-их запропонували досить схожі

способи перетворення силільної групи на спиртову зі збереженням конфігурації асиметричного центру та (у випадку алільних субстратів) без алільного перегрупування (схема 3.30).

**Схема 3.30**



Цей метод, який називають *окисненням за Тамао – Флемінгом* (або Тамао – Кумадою – Флемінгом), виявився незамінним для синтезу низки поліфункціональних сполук, оскільки дозволяє утворити гідроксильну групу в присутності інших фрагментів, сприйнятливих до дії окисників.

Нагадаємо, що схожим чином можна окиснити до спиртів алкілборани (розділ 2.3), і ця реакція також проходить зі збереженням конфігурації.

## 4. Неізогіпсичні перетворення функціональних груп: реакції відновлення

З точки зору стратегії молекулярного дизайну відновлення органічної молекули може мати на меті збільшення частки  $sp^3$ -гібридизованих атомів Карбону в молекулі (гідрування алкенів, алкінів та ароматичних сполук; відновлення карбонільних сполук до спиртів та алканів; імінів, амідів та нітрилів – до аліфатичних амінів), створення хіральных центрів (асиметричне гідрування, відновлення несиметрично заміщених кетонів до спиртів), перетворення менш активних функціональних груп на більш активні (відновлення карбонових кислот до альдегідів). Також не слід забувати про препаративну цінність реакцій відновлення гетероатомних функціональних груп, із яких лідером за частотою та масштабністю використання є, мабуть, перетворення нітрогрупи на аміногрупу.

На відміну від попереднього розділу, де за основу класифікації реакцій окиснення було обрано тип субстрату, при розгляді процесів відновлення зручніше їх диференціювати за характером відновника.

### 4.1. Алюмо- та борогідридні відновники

В сучасному органічному синтезі застосовується досить велика кількість відновників класу гідридів Бору або Алюмінію. Ці похідні сильно різняться за реакційною здатністю та за сферами застосування; таким чином, обравши оптимальний реагент, легко здійснити селективне відновлення певних угруповань. Алюмогідриди, очевидно, внаслідок більшої різниці в електронегативності Al та H значно активніші за відповідні сполуки Бору. Інший шлях модифікації таких відновників для надання їм бажаних характеристик – варіація додаткових (негідридних) замісників біля центральних атомів Al або B.

Одним із найпоширеніших відновників цієї групи є *алюмогідрид літію* –  $\text{LiAlH}_4$ . Це реагент дуже широкого профілю, що відновлює велику кількість функціональних груп (рис. 4.1).

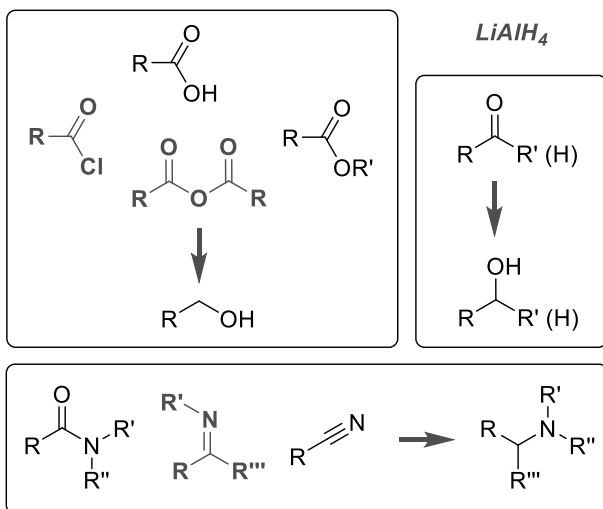


Рис. 4.1

Зокрема, більшість похідних карбонових кислот відновлюються до первинних спиртів (відновлювати власне карбонові кислоти дією  $\text{LiAlH}_4$ , звісно, теж можливо, але не завжди доцільно в препаративному сенсі), альдегіди та кетони – до, відповідно, первинних та вторинних спиртів; але уточнимо, що деякі з перелічених похідних знадто активні для відновлення їх  $\text{LiAlH}_4$ . Нітрили, аміді, іміни, імінієві солі відновлюються до амінів (рис. 4.1); відновлення  $\text{LiAlH}_4$  лактамів та циклічних імінів приводить до насичених нітрогеновмісних гетероциклів. Епоксиди при дії  $\text{LiAlH}_4$  зазнають відновлювального розщеплення з утворенням спирту (або суміші двох ізомерних продуктів).

При обережному відновленні  $\text{LiAlH}_4$  деяких похідних карбонових кислот можливо добути альдегіди, але цей підхід не є універсальним, тому застосовується дуже обмежено.

Бензилові спирти та галогеніди  $\text{LiAlH}_4$  здатен відновити до метиларенів; алкани можуть утворитись при дії  $\text{LiAlH}_4$  на тозилатні похідні первинних спиртів. Є окремі дані про відновлення за допомогою  $\text{LiAlH}_4$  подвійного зв'язку алілових спиртів, а також про відновлення зв'язку  $\text{C}\equiv\text{C}$  пропаргілових спиртів до *транс*-алкена. Відновлення  $\text{LiAlH}_4$  естерної групи  $\alpha,\beta$ -ненасичених



карбонільних сполук ускладнюється відновленням активованого кратного зв'язку.

$\text{LiAlH}_4$  використовують також для відновлення гетероатомних угруповань, наприклад, нітро- та азидні групи відновлюються до первинних амінів; ароматичні нітросполуки відновлюються до азопохідних.

Уточнимо, що при відновленні естерів відбувається відщеплення спиртової частини, тому дія  $\text{LiAlH}_4$  може мати на меті не відновлення кислотного, а дезацилювання спиртового фрагменту.

На практиці  $\text{LiAlH}_4$  завжди використовують у невеликому надлишку, а сама реакція відбувається найчастіше в етерах (діетиловий етер, THF тощо). Розчинність  $\text{LiAlH}_4$  в етері обмежена, реакційна суміш гетерогенна (через що вимагає інтенсивного перемішування), і субстрат додають до суспензії  $\text{LiAlH}_4$ ; але за необхідності, шляхом тривалого кип'ятіння в інертній атмосфері можна приготувати розчин  $\text{LiAlH}_4$  в діетиловому етері. Не зайвим буде нагадати про дотримання при роботі з цим відновником *правил техніки безпеки*: на жаль, ними нехтують занадто часто.

*трис-(трет-Бутоксид)алюмогідрид літію* (LTBA) –  $\text{LiAlH}(\text{Ot-Bu})_3$ , – внаслідок наявності об'ємних ліпофільних замісників розчинний в етерах і за активністю значно поступається  $\text{LiAlH}_4$ , нагадуючи швидше  $\text{NaBH}_4$  (окрім деяких реакцій з естерами). Цей реагент м'яко і селективно відновлює кетогрупу до спиртової, завдяки чому певний час був популярним в сфері хімічної модифікації стероїдів. Іншою практично корисною особливістю LTBA є можливість зупинити відновлення хлороангідридів карбонових кислот на стадії альдегіду.

*біс(2-Метоксиетокси)алюмогідрид натрію* (Red-Al, SMEAN) –  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  – за реакційною здатністю дуже нагадує  $\text{LiAlH}_4$ , але має значно більшу розчинність. Red-Al добре розчиняється не лише в етерах, але й бензені та толуені; це дає можливість використовувати зворотний порядок змішування і додавати розчин відновника до субстрату. Цей реагент більш ефективний, ніж  $\text{LiAlH}_4$ , при відновленні карбонових кислот до первинних спиртів та бензилгалогенідів і тозилзованих спиртів до алканів. Red-Al відновлює бензилові спирти до вуглеводнів, але лише за температури вище  $140^\circ\text{C}$ . Завдяки дії Red-Al нітроарени,

залежно від умов, можуть бути відновлені до азоксиаренів, азоаренів або гідроазоаренів. Метоксиетоксильні замісники Red-Al не створюють значних просторових перешкод, оскільки зв'язані в хелатну структуру з катіоном натрію (рис. 4.2).

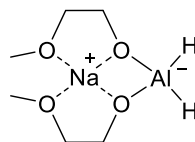


Рис. 4.2

LTBA, Red-Al та інші алкоксиалюмогідриди схильні до 1,2-приєднання до  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук, тому відновлюють лише карбонільну функцію, не зачіпаючи активований кратний зв'язок. (Той факт, що при відновленні естерів  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонових кислот  $\text{LiAlH}_4$  можна уникнути відновлення зв'язку  $\text{C}=\text{C}$ , додаючи етанол, власне й пояснюється утворенням в реакційній суміші алкоксиалюмогідриду).

*Борогідрид натрію* –  $\text{NaBH}_4$  – один із найбільш м'яких гідридних відновників. Це порівняно стабільна сполука, непогано розчинна у воді (навіть може бути очищена шляхом перекристалізації із води), трохи менше розчинна у спиртах. Слід, однак, брати до уваги, що  $\text{NaBH}_4$  повільно взаємодіє з протонними розчинниками, тому приготовані водні чи спиртові розчини борогідриду натрію потрібно використовувати негайно. Борогідрид натрію відновлює переважно найбільш активні із карбонільних похідних – альдегіди та кетони, іноді естери – до відповідних спиртів в присутності досить широкого кола функціональних груп (карбоксильних, естерних, нітрільних, нітрогруп та епоксидних фрагментів). Іміни та, особливо легко, імінієві солі  $\text{NaBH}_4$  відновлює до амінів.

Є можливість провести селективне відновлення третинного амідів до аміну дією  $\text{NaBH}_4$ : для цього амід переводять у хлорімінієву сіль (схема 4.1).

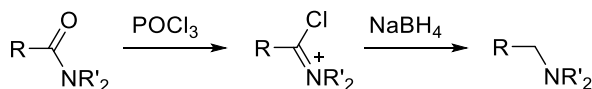
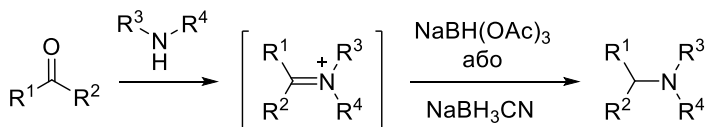


Схема 4.1

Борогідрид натрію здатен реагувати з активованими кратними зв'язками. Якщо цей процес є небажаним, відновлення  $\text{NaBH}_4$  карбонільних груп проводять в присутності  $\text{CeCl}_3$  (*реагент Люше*) у спиртовому розчині.

*Борогідрид літію* –  $\text{LiBH}_4$  – помітно активніший за відповідну натрієву похідну, головним чином, через кращу координацію катіону літію до атому Оксигену групи, яка відновлюється, що приводить до збільшення її активності. Наприклад,  $\text{LiBH}_4$ , на відміну від  $\text{NaBH}_4$ , здатен відновлювати естерну групу (щоправда, відомі випадки, коли естер не вдавалось відновити  $\text{LiBH}_4$ ), а також епоксиди. Борогідрид літію розчинний у етерах, що полегшує його застосування на практиці. Борогідрид літію вважається стандартним реагентом для відновлення оксазолідинонів Еванса (так добувають оптично чисті первинні спирти, див. нижче розділ 10.3.3).

Відновне амінування альдегідів і кетонів – один із практично значимих способів добування амінів. Провести це перетворення в одну стадію (схема 4.2) можливо, застосовуючи *триацетоксиборогідрид натрію* –  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  – або *ціаноборогідрид натрію* –  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ .



$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  використовується в невеликому надлишку в розчині 1,2-дихлороетану, рідше – в THF; в спиртах, особливо в метанолі, реагент взаємодіє з розчинником.

$\text{NaBH}_3\text{CN}$  може використовуватися в різних полярних розчинниках, але цей реагент дуже чутливий до рН середовища, тому варто притримуватись оптимального значення рН 5–6. Карбонільну групу ціаноборогідрид натрію може відновити лише за рН 3–4; тому за допомогою  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  в нейтральному середовищі можливо селективно відновити галогеніди та тозилати до алканів в присутності кетогрупи.

Мабуть, найактивніший із звичайних в лабораторній практиці гідридних відновників – *триетилборогідрид літію* ( $\text{LiTEBH}$ , супергідрид) –  $\text{LiBHEt}_3$ . Ця сполука розчинна в етерах, має, за рахунок електродонорних замісників, яскраво виражений

нуклеофільний характер, а реакції за її участю проходять за чистим механізмом  $S_N2$  без перегрупувань.

LiTEBH можна вважати порівняно об'ємним відновником, тому деяку селективність цей реагент все ж виявляє. Але значно більш чутливими до просторових факторів є так звані *селектриди* – триалкілборогідриди літію або калію, алкільні замісники яких є досить об'ємними, зокрема:

- *K*-селектрид –  $\text{KBH}(\text{втор-Bu})_3$ ;
- *L*-селектрид –  $\text{LiBH}(\text{втор-Bu})_3$ ;
- *KS*-селектрид –  $\text{KBH}(\text{Sia})_3$ ;
- *LS*-селектрид –  $\text{LBH}(\text{Sia})_3$ .

Ці сполуки використовують для реакції діастереоселективного відновлення. Інша сфера застосування таких реагентів – 1,4-відновлення  $\alpha, \beta$ -ненасичених карбонільних сполук. Відбуваються такі реакції за низьких температур, до того ж літієві селектриди активніші за калієві.

*Боран* та *гідрид діізобутилалюмінію* (DIBAL, DIBALH) –  $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$  – відносять до категорії *гідридних відновників електрофільного характеру* завдяки схильності координуватись до електронозбагачених положень субстрату, головним чином – атома Оксигену карбонільної групи. Боран добре відновлює карбонові кислоти (до спиртів) та третинні амідни (до відповідних амінів), трохи гірше відновлює естери і взагалі не відновлює хлороангідриди. Як наслідок, дією  $\text{BH}_3$  іноді можливо селективно відновити амідну функцію в присутності естерної. Також цей реагент здатен відновлювати до спиртів альдегіди, лактони та епоксиди, а до первинних амінів – нітрили, але дуже повільно відновлює кетони (цю особливість використовують для проведення CBS-відновлення). Звісно, при проведенні реакцій не варто забувати про здатність  $\text{BH}_3$  швидко реагувати з кратними зв'язками, що було детально розглянуто в розділі 2.

Нагадаємо, що в лабораторній практиці індивідуальний боран майже не використовують, замінюючи його комплексами  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  або  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ ; також боран генерується в системі  $\text{NaBH}_4 - \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  чи  $\text{NaBH}_4 - \text{I}_2$ .

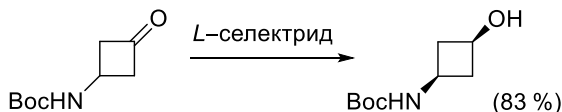
DIBAL – відновник з досить високою селективністю. Так, за низької температури ( $-78^\circ\text{C}$ ) DIBAL м'яко та з високими вихо-

дами відновлює естери до альдегідів, а при підвищенні температури до 0 °С – до спиртів. Аналогічно лактони відновлюються до лактолів. Із нітрилів дією DIBAL синтезують альдегіди: іміногрупа, що утворюється внаслідок відновлення, гідролізує в процесі виділення. DIBAL селективно відновлює групу C=O  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук і не зачіпає активований зв'язок C=C. DIBAL здатен приєднуватися до потрібних зв'язків Карбон–Карбон, утворюючи металорганічну похідну, яку можна надалі використати в реакції як C-нуклеофіл, або ж прогідролізувати до *цис*-алкену. Уточнимо, що альдегіди, кетони та активні похідні карбонових кислот DIBAL може відновити до відповідних спиртів, але на практиці для таких перетворень користуються простішими та дешевшими відновниками на зразок NaBH<sub>4</sub>.

#### 4.2. Діастереоселективне відновлення кетонів

При відновленні кетонів, молекула яких містить асиметричний центр поблизу карбонільної групи, утворюються два діастереомерні продукти, один із яких, як правило, переважає. Діастереоселективність відновлення кетонів пояснюється тим, що асиметричний центр задає більш вигідний напрям атаки карбонільної групи відновником (і взагалі будь-яким нуклеофілом). Інколи в таких реакціях вдається досягти високої селективності й отримати фактично один із можливих продуктів (схема 4.3).

Схема 4.3



Для передбачення будови найбільш вигідного продукту діастереоселективного приєднання нуклеофілів до карбонільної групи за роки дослідження цього питання було розроблено декілька моделей, із яких визнаною на сьогодні залишається *модель Фелкіна – Ана*. Детально еволюція моделей діастереоселективного приєднання розглянута нижче у розділі 9.6; зауважимо ли-

ше, що для принципово різних субстратів – нециклічних, аліциклічних та здатних до хелатування – застосовують різні моделі. Також варто звернути увагу на особливості приєднання гідридних відновників до аліциклічних кетонів.

### 4.3. Енантіоселективне відновлення кетонів

Вірогідно, найдешевшими та найбільш доступними хіральними індукторами для цього типу перетворень є енантіомерні *1,1'-бі-2-нафтоли* ((*S*)- та (*R*)-BINOL, рис. 4.3), які використовуються в стехіометричній кількості в поєднанні з гідридними відновниками, головним чином – із LiAlH<sub>4</sub>.

Для здійснення енантіоселективного відновлення можна згенерувати відновник із наступних реагентів:

- (*S*)-BINAL-H: (*S*)-BINOL + LiAlH<sub>4</sub> + Me/EtOH;
- (*R*)-BINAL-H: (*R*)-BINOL + LiAlH<sub>4</sub> + Me/EtOH.

В більшості випадків внаслідок відновлення жирноароматичних кетонів за допомогою BINAL-H вдається отримати спирт з понад 90 % енантіомерним надлишком (схема 4.4).

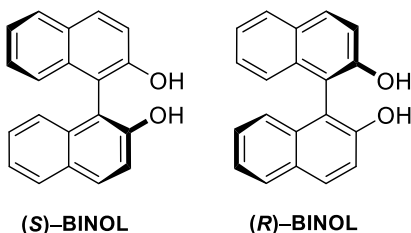


Рис. 4.3

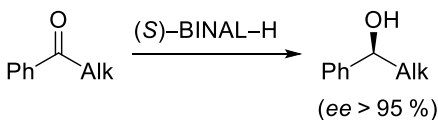
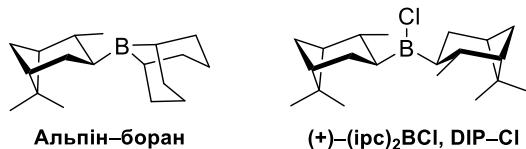


Схема 4.4

Інший тип агентів енантіоселективного відновлення кетонів до спиртів – борани із асиметричними замісниками. Подібні сполуки вже згадувалися в контексті енантіоселективного гідроборування (див. вище розділ 2.2). Для відновлення кетонів популярними є ізопінокамфейльні похідні (рис. 4.4): *альпін-боран* та *B-хлородіізопінокамфейлборан* (Irc<sub>2</sub>BCl, DIP-Cl), як в (+)- так і в (-)-формі.

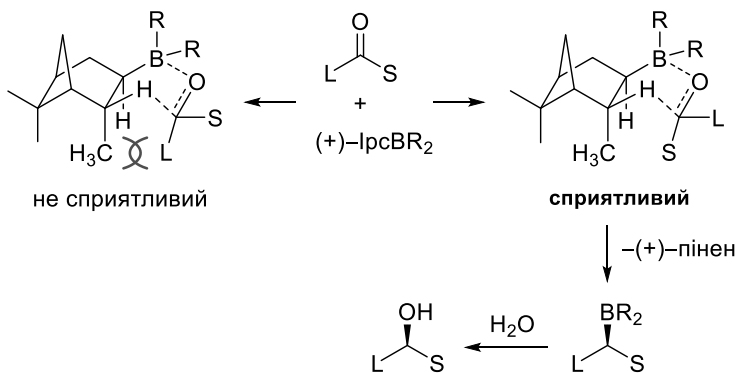


**Рис. 4.4**

Хоча альпін-боран є комерційно доступним, через високу вартість його часто синтезують самотужки. Цей реагент найбільш ефективний для енантіоселективного відновлення стерично малотруднених кетонів (наприклад, алкілкетонів), але неефективний для ацетофенонів. Енантіоселективне відновлення за допомогою альпін-борану називають *відновленням за Мідландом*.

DIP-Cl, навпаки, легко відновлює ацетофенони та їх похідні, а також  $\alpha,\alpha,\alpha$ -тризаміщені кетони. При використанні (+)-Ipc-похідних утворюються спирти із (*S*)-конфігурацією, а енантіоселективність процесу тим вища, чим більше різняться за розміром замісники біля кетогрупи (схема 4.5, об'ємний замісник позначено L, маленький – S).

**Схема 4.5**

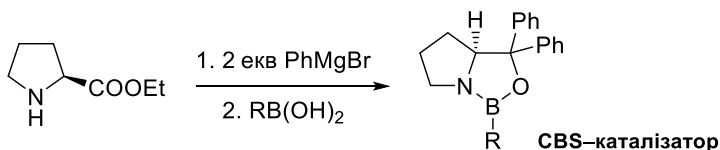


За тим же принципом, до речі, при дії ізопінокамфел боранів відбувається енантіоселективне відновлення кратних зв'язків алкенів.

Досі йшлося про відновники, які використовуються в стехіометричних кількостях. Наступний тип хіральних індукторів, що забезпечує енантіоселективне відновлення кетонів, є оптично активною похідною оксазаборолідину, має назву *CBS-катализатор* (за прізвищами розробників методу: Корі – Бахші – Шибата) та застосовується в кількості близько 10 % у поєднанні з бораном, що є стехіометричним відновником.

CBS-катализатор одержують на основі оптично чистого природного проліну, арилмагнійгалогеніду та боронової кислоти чи борану (схема 4.6, R = H, Me). Катализатор, де R (схема 4.6) – метильний залишок, може бути отриманий заздалегідь і є комерційно доступним; відповідну похідну із R = H синтезують *in situ*.

Схема 4.6



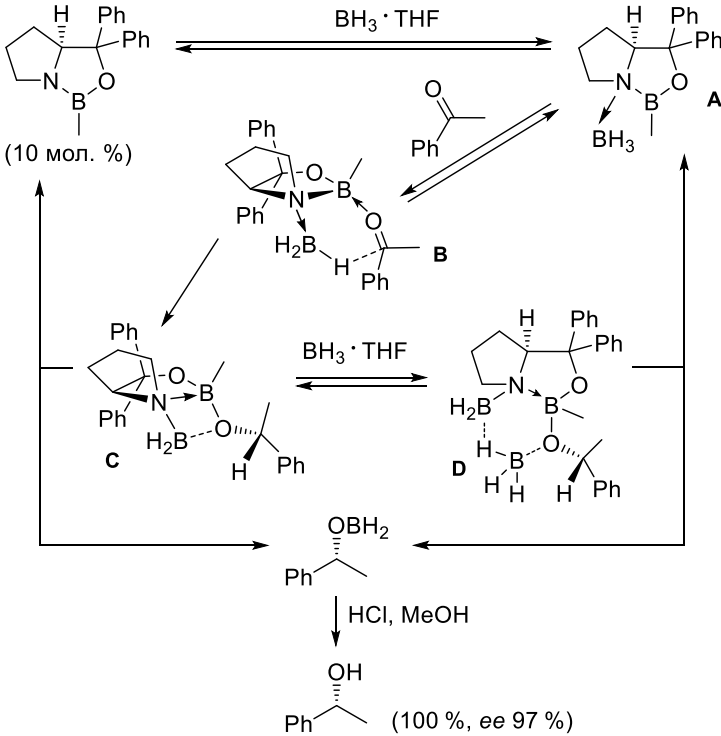
При відновленні кетонів в присутності CBS-катализатору на основі природного (*S*)-проліну, головним чином, утворюються спирти із (*R*)-конфігурацією. Процес відновлення розпочинається з переходу CBS-катализатору (шляхом координації до  $\text{BH}_3$ ) в активну форму, позначену як **A** (схема 4.7).

Конфігурація відновника є визначальною для найбільш сприятливого напрямку координації кетону (структура **B** на схемі 4.7), і, як наслідок, для конфігурації продукту. Відщеплення відновленої сполуки може відбутися або відразу після перебудови зв'язків від комплексу **C**, або після координації ще однієї молекули  $\text{BH}_3$  від комплексу **D** (схема 4.7).

Найкращими субстратами для цього перетворення є жирноароматичні кетони, а їх аліфатичні аналоги виявляють низьку селективність. Замінивши боран катехолбораном, можливо здійснити асиметричне CBS-відновлення зв'язків  $\text{C}=\text{C}$ .



Схема 4.7



#### 4.4. Гідрування

Загальновідомо, що молекулярний водень – найпростіший та найбільш очевидний відновник – речовина стосовно кратних зв'язків інертна та здатна забезпечити їхнє відновлення лише в присутності каталізаторів. Важко навіть просто перелічити різноманітні варіації способів каталітичного гідрування та види каталізаторів. Останні можуть сильно відрізнятися за активністю та сферою застосування, а можливості каталізатора залежать не лише від хімічного складу, але й від способу його приготування. Умови гідрування також суттєво різняться: від м'якого гідрування за кімнатної температури та тиску водню в 1 атм до високотемпературних процесів, які вимагають спеціального

устаткування (автоклав, бомба) та проводяться при високому тиску водню, що інколи перевищує 100 атм.

У таблиці 4.1 наведено базові способи гідрування на металічних каталізаторах різних класів сполук. Уточнимо, що вказані умови були встановлені в експериментах з якісними каталізаторами за відсутності в субстраті каталітичних отрут; але повністю позбутися домішок, як у вихідній сполуці, так і в каталізаторі, досить важко, тому на практиці застосовують дещо вищі температуру і тиск.

Таблиця 4.1

Функціональна група	Продукт	Каталізатор	Типові умови *
алкен	алкан	Pd/C, PtO <sub>2</sub> , RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	rt, 1 атм (окрім полізаміщених або стерично утруднених алкенів)
алкін	алкен	каталізатор Ліндлара**	rt, 1 атм (також з додаванням хіноліну)
арен	циклогексан	Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , PtO <sub>2</sub>	50–100 °С, 5–10 атм, АсОН
<i>O</i> -бензил	спирт	Pd/C	rt, 1–4 атм
<i>N</i> -бензил	амін	Pd/C	50–100 °С, 1–4 атм
ацилхлорид	альдегід	Pd/C, Pd/BaSO <sub>4</sub>	rt, 1 атм (також з додаванням хіноліну)
альдегід, кетон	спирт	Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , PtO <sub>2</sub>	rt, 1–4 атм
нітрил, оксим***	амін	Ra-Ni або Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , PtO <sub>2</sub>	50–100 °С, 35–70 атм, NH <sub>3</sub> або rt, 5–10 атм, АсОН
нітросполука, азид	амін	Pd/C	rt, 1–4 атм

імін, енамін	амін	Pd/C, PtO <sub>2</sub>	rt, 1–4 атм
галогенід	алкан	Pd/C, Pd/BaSO <sub>4</sub>	rt, 1 атм; I > Br > Cl (у випадку аліфатичних субстратів основи при- швидшують реакцію)
епоксид	спирт	Pt/C, PdO <sub>2</sub>	rt, 1–4 атм (повільно, каталізується кислотами)
сульфо- сполуки	алкан	Ra-Ni	rt, 1 атм

\* 1 атм = 14,7 psi (pound-force per square inch) = 1,01 · 10<sup>-5</sup> Па

\*\* Pd/CaCO<sub>3</sub>, отруєний Pb(OAc)<sub>2</sub>

\*\*\* конфігурація продукту гідрування оксиму 2-заміщеного цикло-  
гексанону залежить від типу каталізатора: Ra-Ni – *транс*-продукт, PtO<sub>2</sub>  
– *цис*-продукт

В лабораторній практиці найбільш вживаний каталізатор каталітичного гідрування – паладій, нанесений на вугілля (існує понад десяти видів). Також популярними та ефективними є платиновмісні (наприклад, *каталізатор Адамса* – PtO<sub>2</sub>), нікелевмісні (*нікель Ренея* – Ra-Ni (Raney nickel)) та родієві каталізатори (останні, через високу вартість, використовують менше).

Найчастіше каталітичне гідрування застосовують до С=C-зв'язків (на моно- і дизаміщених алкенах спрацьовують майже всі каталізатори за порівняно м'яких умов), фрагментів С≡С (*каталізатор Ліндлара* відновлює алкіни до *цис*-алкенів) та ароматичних циклів (найбільш ефективні – платинові та родієві каталізатори; особливо легко відновлюються гетероароматичні цикли). Часто гідрування на паладієвих каталізаторах використовують для зняття бензильного захисту із спиртової та аміногрупи. Гідрування ацилгалогенідів на отруєних паладієвих каталізаторах є одним із методів відновлення похідних карбонових кислот до альдегідів (*реакція Розенмунда*); низька активність каталізатора допомагає уникнути подальшого перетворення альдегіду на спирт.

Якщо субстрат чи продукт гідрування є сам по собі каталітичною отрутою, для гідрування обирають найменш вартісні нікелеві каталізатори, які можна буде застосувати у великій кількості та не обов'язково регенерувати. Одними із найсильніших отрут є сполуки Сульфуру. Аміни, які утворюються при гідруванні нітрилів та оксимів, також отруюють каталізатор, тому є сенс обрати гідрування в присутності Ra-Ni, хоча це й вимагатиме більш жорстких умов порівняно із гідруванням та платинових чи родієвих каталізаторах (див. таблицю 4.1). Варто також мати на увазі, що продукти часткового відновлення нітрилів та оксимів – іміни – здатні вступати в реакцію переамінування з кінцевими амінами, що призводить до утворення наостанок діалкіламіну, тому гідрування нітрилів та оксимів доцільно здійснювати у спиртовому розчині аміаку.

Азиди та нітросполуки відновлюються легко, але при гідруванні азидної групи проблему може становити виділення молекулярного азоту, яке призводить до зменшення парціального тиску водню та ефективності гідрування. Із галогенідів шляхом каталітичного гідрування частіше відновлюють найбільш реакційноздатні йодиди та броміди.

Для відновлення альдегідів та кетонів, імінів, енамінів та епоксидів на практиці каталітичним гідруванням користуються зрідка, віддаючи перевагу гібридним відновникам.

#### **4.4.1. Енантіоселективне гідрування кетонів**

Для здійснення енантіоселективного каталітичного гідрування кетонів користуються одним із стандартних для асиметричного синтезу прийомів: внесення металічного каталізатору у вигляді комплексу з хіральним лігандом. У цьому розділі мова піде про найбільш успішні перетворення цього типу: гідрування здатних до хелатування кетонів із застосуванням комплексів Рутенію.

У якості асиметричного ліганду досі активно застосовується *2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил* (BINAP, рис. 4.5), комерційно доступний у вигляді обох енантіомерів і рацемічної суміші. Енантіоселективне гідрування кетоестерів у присутності

рутенієвих комплексів BINAP називають *гідруванням за Нойорі* (Нобелівська премія 2001 р.).

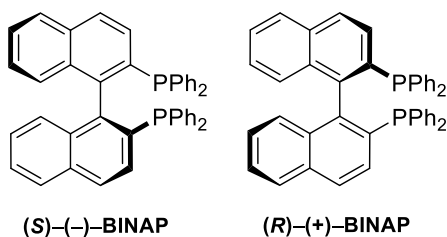
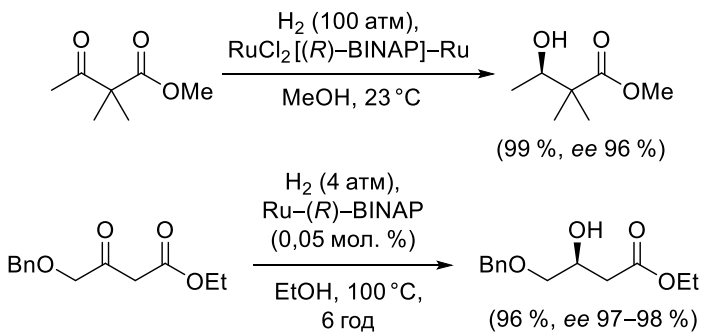


Рис. 4.5

На схемі 4.8 наведено типові приклади енантіоселективного гідрування кетоестерів з використанням хелатних комплексів Рутенію з (*R*)-BINAP. Отримати такі комплекси можна при додаванні BINAP до  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ , і загалом спосіб приготування каталізатора має дуже велике значення; так, при застосуванні каталізатора, отриманого в системі BINAP – (COD)Ru(2-метилаліл)<sub>2</sub> – HBr, вдалося значно пом'якшити умови гідрування: до 1 атм водню при 50 °С.

Схема 4.8

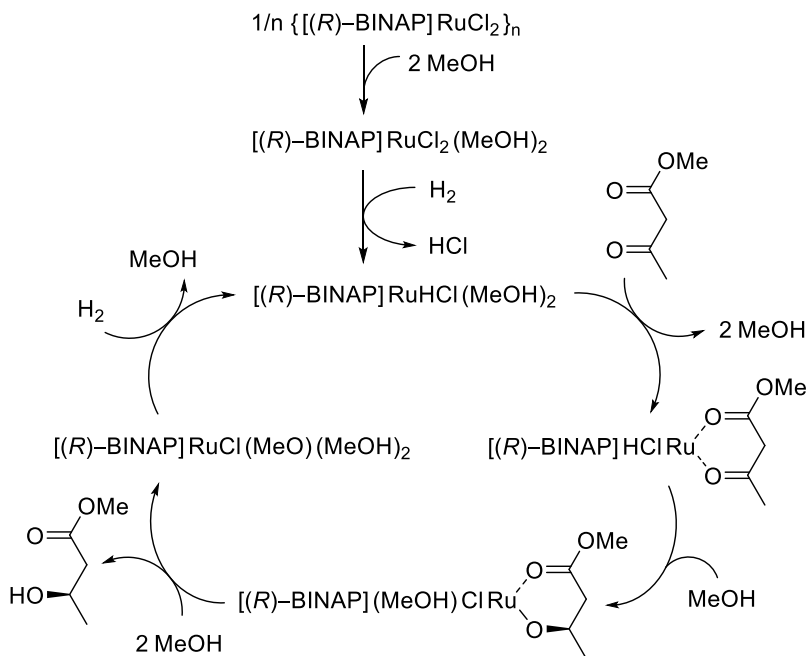


При доборі оптимальних умов в таких реакціях можна досягти практично кількісних виходів продукту та дуже високого енантіомерного надлишку (схема 4.8), а також провести перетворення у великому масштабі – до 10 кг вихідного кетону.

Відновлення починається із переходу каталізатору в активний стан шляхом координації атому Гідрогену, вилученого із

молекулярного водню (схема 4.9). Після утворення хелатного комплексу відновника із субстратом відбувається власне стадія асиметричного відновлення та відщеплення продукту. Останні дві стадії, а також регенерація активної форми каталізатора, потребують участі кількох молекул спирту.

Схема 4.9



Окрім естерної, у якості хелатуючої групи субстрату можуть виступати галогени.

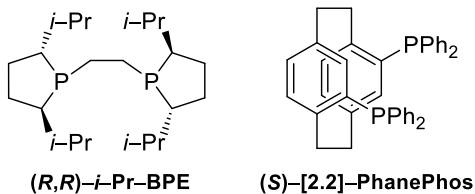


Рис. 4.6

Подальші дослідження у цій сфері і створення нових типів хіральних лігандів значно розширили можливості енантіоселективного гідрування кетонів. Так, при застосуванні катализаторів із 1,2-біс(*транс*-2,5-діізопропілфосфолано)етановим лігандом (*i*-Pr-BPE, рис. 4.6) гідрування можливо провести за кімнатної температури і тиску 4 атм, а гідрування на катализаторах, хіральним лігандом яких є 4,12-біс(дифенілфосфіно)[2.2]-парациклофан (PhanePhos, рис. 4.6) відбувається в нейтральному середовищі.

Рутенієві катализатори асиметричного гідрування другого покоління містять, окрім ліганду по типу BINAP, ще один асиметричний бідентантний ліганд класу діамінів, наприклад, 1,2-дифеніл-1,2-етилендіамін (DPEN, рис. 4.7) або 1,1-діанізіл-2-ізопропіл-1,2-етилендіамін (DAIPEN, рис. 4.7). Цей тип катализаторів дозволяє отримати оптично активні спирти із кетонів без додаткової хелатуючої групи.

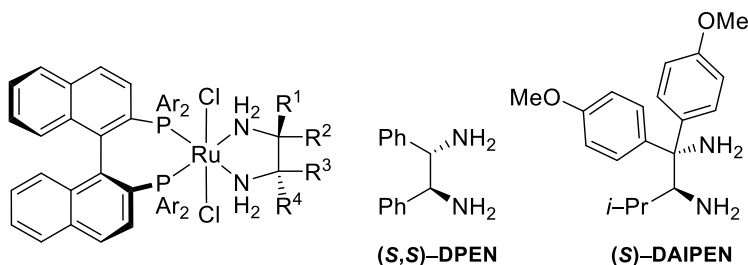
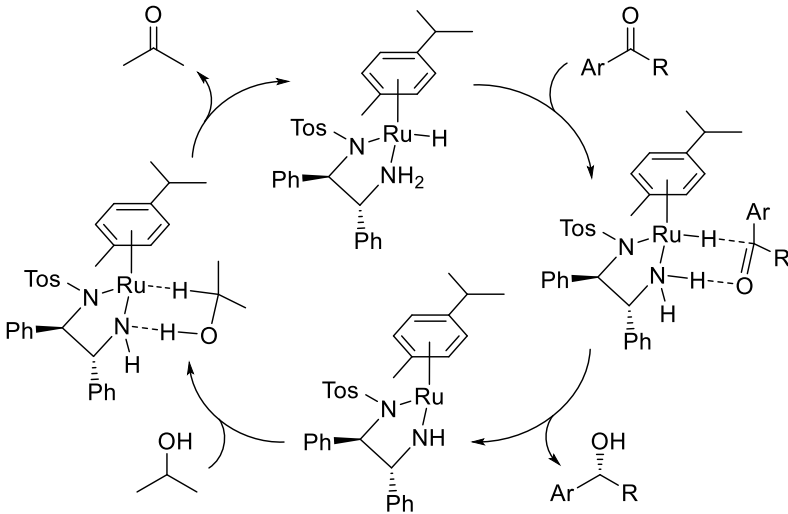


Рис. 4.7

Наступний тип рутенієвих катализаторів застосовується в асиметричному відновленні кетонів шляхом переносу атому Гідрогену. Власне енантіоселективне відновлення кетогрупи здійснює катализатор, а в активну форму він повертається, окиснюючи стехіометричний відновник (частіше – ізопропіловий спирт, відомі також реакції за участю формиатної кислоти). В цих перетвореннях використовують цименові  $\pi$ -комплекси Рутенію; один із таких катализаторів та механізм його дії наведено на схемі 4.10. Це перетворення, по суті, є енантіоселективним аналогом відновлення за Мейервейном – Пондорфом – Верлеєм, в якому відновником є дізопропіловий алкоголь алюмінію.

Схема 4.10



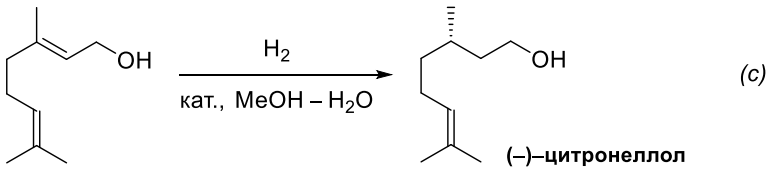
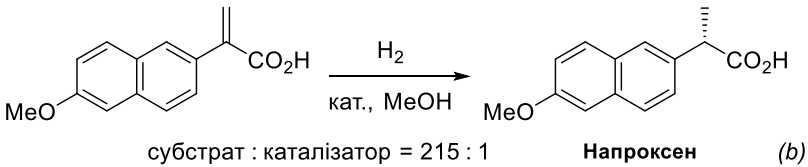
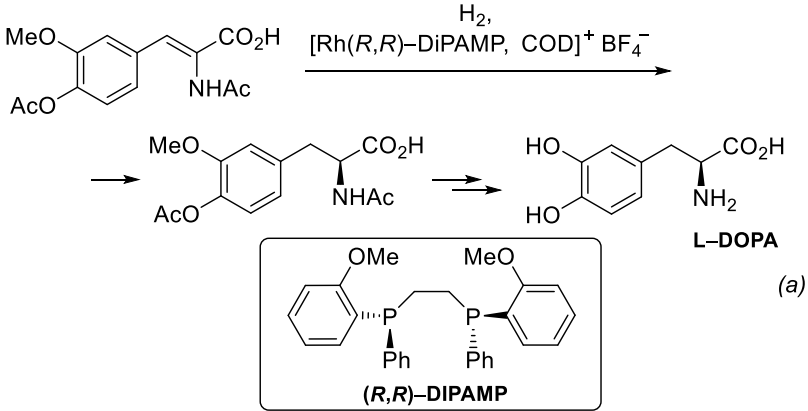
#### 4.4.2. Енантіоселективне гідрювання алкенів

Енантіоселективне гідрювання подвійного зв'язку є, швидше, доволі специфічною реакцією, вживаною для обмеженого кола субстратів (хоча і важливою з практичної точки зору). Наприклад, на хіральних рутенієвих каталізаторах відбувається з високою селективністю асиметричне гідрювання акрилових кислот, їхніх похідних та деяких алілових спиртів. Вказані реакції слугують для синтезу в промислових масштабах лікарського засобу дигідрофенілаланіну (Леводопа, *L*-DOPA, схема 4.11a), протизапального препарату Напроксен (схема 4.11b), ароматизатору цитро-нелолу (схема 4.11c) тощо.

Великий вплив на перебіг таких процесів (головним чином на енантіомерний надлишок) має ліганд каталізатора, тому зараз їх розроблено десятки. У свій час дослідження енантіоселективного гідрювання алкенів за участю хіральних фосфінових комплексів проводилися і на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка під керівництвом проф., д.х.н. Комарова І. В. В промисловості частіше застосовують каталізатори із лігандами BINAP та DIPAMP (схема 4.11).



Схема 4.11



кат.:  $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-BINAP}]$

Вірогідно, всі типи алкенів, де таке гідрювання відбувається енантіоселективно та з високими виходами, об'єднує наявність додаткової групи, яка здатна координуватись до Рутенію. Спроби розширити реакцію на субстрати іншої будови зазвичай були невдалими: відновлення відбувалось не енантіоселективно.

#### 4.5. Метали та їхні сполуки як відновники

В органічному синтезі використовується досить широке коло металічних відновників, кожен із яких має свою сферу застосування, продиктовану його реакційною здатністю, формою (мета-

лічні ошурки, пил, металічна пара, амальгама, розчин тощо) та умовами реакції. Тут ми коротко згадаємо про ті специфічні перетворення за участю металів та їхніх сполук, які важко здійснити за допомогою інших типів відновників.

*Відновлення за Берчем* бензенового циклу до 1,4-гексадієнового відбувається при дії *металічного натрію (літію)* у розчині амоніаку (первинного аліфатичного аміну). У тих же умовах алкіни зазнають *анти*-відновлення до *транс*-алкенів. Також вказане відновне середовище з успіхом застосовується для відновлення сульфонамідів (як метод зняття тозильного захисту) та бензильних похідних. Відновлення в умовах реакції Берча за механізмом є послідовним приєднанням електронів і протонів, отже, процес може уповільнюватися через низьку концентрацію протонів у середовищі; тому деякі методики рекомендують додавання до реакційної суміші невеликих кількостей етилового спирту. Утворення карбаніону в процесі відновлення за Берчем можна використати з практичною метою: додаючи до реакційної суміші певний електрофіл, направлено синтезувати заміщені похідні.

*Цинковий пил* або *металічна пара Zn–Cu* відновлює активовані галогеніди (наприклад, бензил- та алілгалогеніди,  $\alpha$ -галогенокарбонільні похідні) до алканів, а віцинальні дигалогеноалкани – дегалогенує з утворенням алкенів.

*Трибутилстанан* –  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  – використовують для селективного відновлення алкілгалогенідів до алканів. Реакції за участю  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  відбуваються за радикальним механізмом і потребують внесення ініціатора, найчастіше – AIBN. Ще однією своєрідною реакцією  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  є *деоксигенування спиртів за Бартоном*. Для цього спирти спочатку перетворюють на *O*-тіокарбонати, які і відновлюють в системі  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  – AIBN, отримуючи алкани. Ця, в більшості випадків, високоселективна реакція знайшла застосування, зокрема, в хімії вуглеводів. У схожих умовах, через *N*-гідроксипіридинтіонові естери, відбувається декарбоксілювання за Бартоном. Аналогічно можна замістити в органічній молекулі атомом Гідрогену нітрогрупу.

*Амальгама алюмінію* селективно відновлює, точніше, десульфує, сульфи до алканів.

## 5. Захист функціональних груп

Захист функціональних груп від небажаних перетворень є важливою складовою органічного синтезу, оскільки суттєво розширює коло субстратів, що можуть бути залучені до тієї чи іншої реакції. Ця сфера постійно розвивається, маючи на меті удосконалення не лише захисних груп, але й полегшення способів їх зняття. Завдяки багаторічній праці дослідників тепер ми маємо великий арсенал захисних груп, серед яких легко обрати саме ті, що посприяють рішенню певних синтетичних задач.

Окрім виконання функції власне захисту, захисна група може при зміні умов стати, навпаки, активуючою; також ці групи можуть вводитися в молекулу з метою очистки речовини (захищені спирти й аміни, зокрема, краще піддаються хроматографії, перекристалізації тощо). Але попри всі ці позитивні чинники, не слід забувати, що використання кожної захисної групи означає збільшення синтетичної схеми на дві стадії, тому при плануванні багатостадійних синтезів варто звести необхідність у захисних групах до мінімуму.

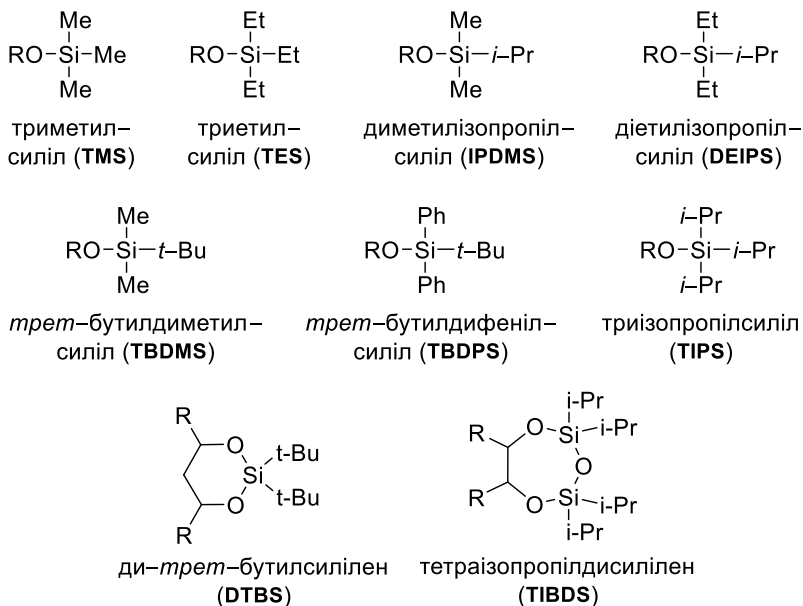
### 5.1. Захист гідроксильної групи

Фрагмент ОН може бути частиною більш складної функціональної групи (карбоксильної, напівацетальної тощо), але в цьому розділі мова піде про захист спиртової та фенольної групи ОН.

#### 5.1.1. Силільний захист

Перетворення спиртів на відповідні алкілсилільні етери – один із найбільш популярних у сучасному органічному синтезі способів захисту ОН-групи.

Введені в лабораторну практику захисні силільні групи відрізняються замісниками біля атому Силіцію та, як наслідок, відносною стійкістю в різних реакційних середовищах. На рис. 5.1 наведено ряд широкоживаних захисних угруповань цього типу та їх загальноприйняті скорочені позначення (RO – залишок спирту, який захищаємо).

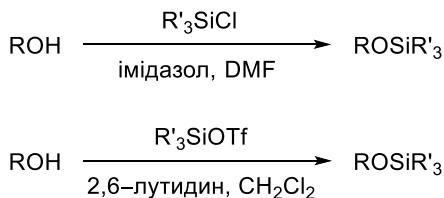


**Рис. 5.1**

Силільний захист можна застосовувати як до окремих гідроксильних груп, так і до 1,2- та 1,3-діолів (відповідно, DTBS і TIBDS на рис. 5.1).

Для постановки силільного захисту спирт потрібно обробити силілгалогенідом чи силілтрифлатом (останній має вищу реакційну здатність); вказані реагенти мають досить високу реакційну здатність, тому цей процес відбувається швидко, в присутності слабких основ (схема 5.1).

**Схема 5.1**

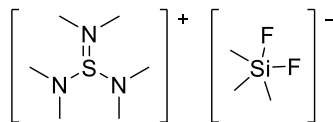


Силільні етери можуть розщеплюватися гідролітично. В кислому середовищі порівняно швидко гідролізують всі види силільних похідних, в лужному – відносно стійкими є TBDMS, TBDPS, TIPS (див. рис. 5.1); таким чином, при наявності кількох різних силільних захисних груп можливо провести селективне зняття однієї із них.

Але гідроліз все ж не є оптимальним способом зняття силільного захисту, адже чимало функціональних груп нестійкі в цих умовах. В сучасному органічному синтезі зняття силільного захисту частіше проводять за допомогою флуорид-аніону, який є сильним нуклеофілом стосовно атома Si (залишок спирту при цьому є нуклеофугом), але не зачіпає переважну більшість інших функціональних фрагментів молекули.

У якості джерела флуорид-аніону використовують наступні реагенти:

- тетрабутиламонійфлуорид (TBAF),  $\text{Bu}_4\text{NF}$ ;
- $\text{Py} \cdot (\text{HF})_x$  (реагент Ола);
- триметиламіну тригідрофлуорид,  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ ;
- флуороводнева кислота, HF;
- флуорид амонію,  $\text{NH}_4\text{F}$ ;
- трис(диметиламіно)сульфонію дифлуоротриметилсілікат (TASF).



Хоча загальні рекомендації у літературі наявні, умови селективної постановки та зняття силільного захисту для конкретних субстратів часто доводиться визначати емпірично.

### 5.1.2. Ацильний захист

Естерифікація – найстаріший метод захисту гідроксильної групи. Серед переваг цього типу захисту – легкість постановки (за допомогою стандартних реакцій естерифікації), а також доступність і низька вартість ацилюючих агентів. Як захисним групам перевагу віддають ацильним похідним, наведеним на рис. 5.2.

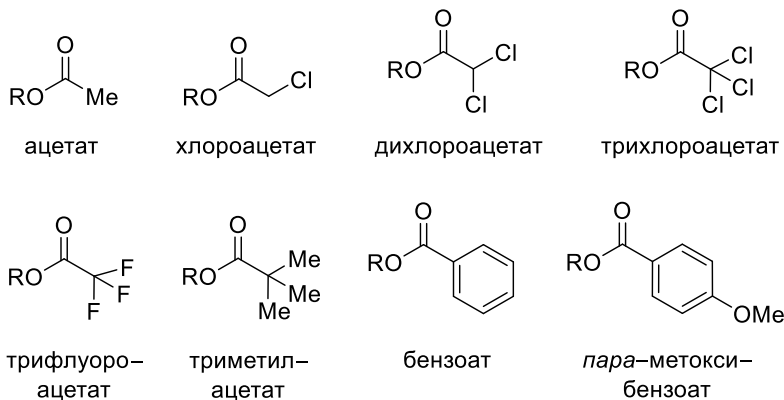


Рис. 5.2

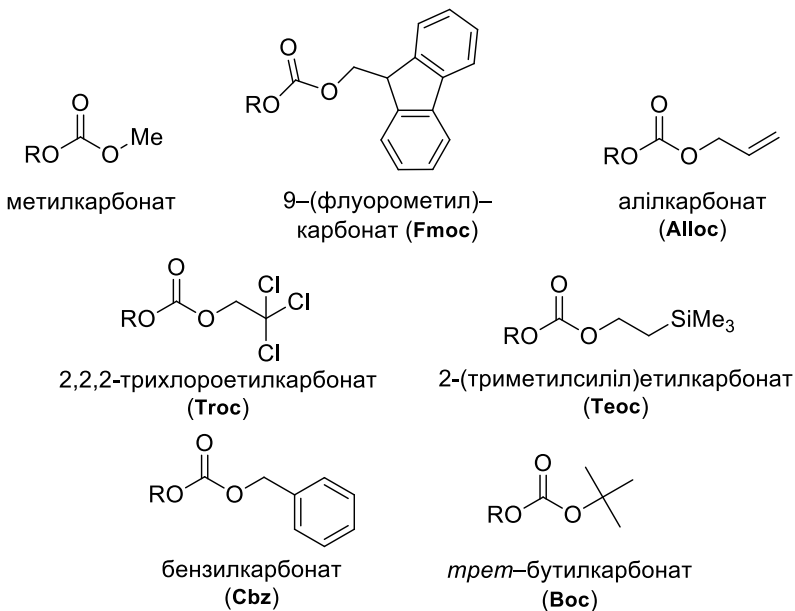
Із наведених варіантів у літературі найчастіше фігурують ацетатний, трифлуороацетатний та бензоатний захисти.

Використання ацильного захисту обмежене умовами його зняття: як відомо, найкраще гідроліз естерної групи проходить у лужному середовищі, в якому багато із функціональних груп нестабільні. Ще одним недоліком цього виду захисту є поява в молекулі додаткового електрофільного центру – карбонільного фрагменту.

Разом із тим, цей тип захисту все ще залишається в арсеналі сучасного хіміка: інколи, з огляду на умови проведення реакції та тип субстрату, ацильний захист є чи не єдиним можливим варіантом.

### 5.1.3. Карбонатний захист

Естери карбонатної кислоти є більш лабільними, ніж естери звичайних карбонових кислот; як наслідок, зняття карбонатного захисту проходить більш селективно та в порівняно м'яких умовах. Утворення змішаних карбонатів (рис. 5.3) відбувається при взаємодії спиртів із ангідридами чи хлороангідридами моноестерів карбонатної кислоти.



**Рис. 5.3**

Умови розщеплення окремих карбонатів дуже сильно різняться – кислотне чи основне середовище, відновники, флуориди тощо, – і це потрібно враховувати при виборі захисту. Зокрема, для зняття використовують:

- метилкарбамат –  $K_2CO_3$ , MeOH;
- Fmoc –  $Et_3N$  чи піперидин;
- Alloc –  $Pd_2(dba)_3$ , dppe,  $Et_2NH$ , THF;
- Troc – Zn, AcOH;
- Teoc – TBAF;
- Cbz –  $H_2$ , Pd-C;
- Boc – TFA чи діоксан, насичений HCl.

Серед зображених на рис. 5.3 карбонатних захистів гідроксильної групи найбільш популярними вважаються Fmoc, Alloc та Cbz. Потрібно уточнити, що Boc-захист все ж найчастіше застосовують до амінофункції (див нижче розділ 5.4), а для захисту OH-групи він на практиці майже не використовується.

### 5.1.4. Ацетальний захист

Однією із переваг ацетального захисту є висока стійкість у лужному середовищі. Найчастіше в якості захисних груп використовують різноманітні похідні формальдегіду (рис. 5.4), віддаючи перевагу MOM-, BOM-, MEM- та SEM-захисту; також популярним є тетрагідропіранільний захист.

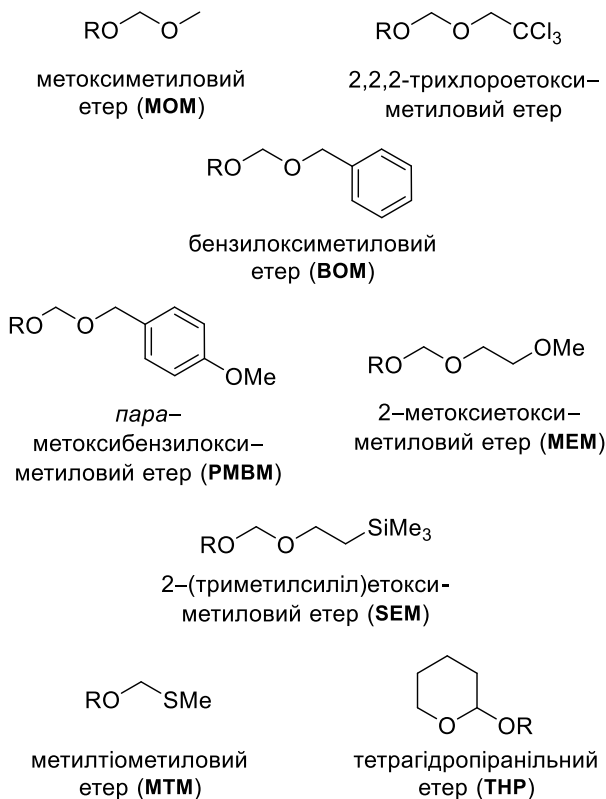
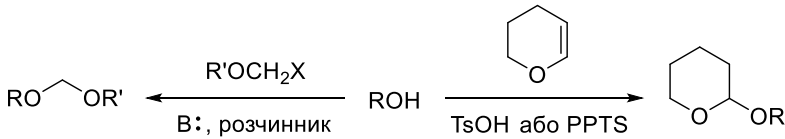


Рис. 5.4

Для постановки ацетального захисту спиртову групу алкілюють галогенометилловими етерами (або аналогічними їх похідними) в присутності основи (схема 5.2); тетрагідропіранільні етери утворюються під дією каталітичних кількостей кислоти.



Схема 5.2



Універсальним способом зняття ацетального захисту є обробка кислотою, але для зняття майже кожного із ацеталей існують специфічні агенти із селективною дією. Наприклад, PMBM-захист можна зняти, подіявши DDQ; BOM – в умовах каталітичного гідрування; MTM (порівняно стійкий в гідролітичних умовах) – в присутності еквівалентних кількостей  $\text{HgCl}_2$ .

### 5.1.5. Етерний захист

В цілому етерний фрагмент вважається стабільним угрупованням. Але етери, один із залишків яких здатен утворити стабільний карбокатион або радикал, розщеплюються порівняно легко, що дозволяє використовувати ці похідні для захисту гідроксильної групи. З урахуванням умови доступності вихідних реагентів, для практичного вжитку у випадку аліфатичних спиртів залишаються такі типи етерного захисту:

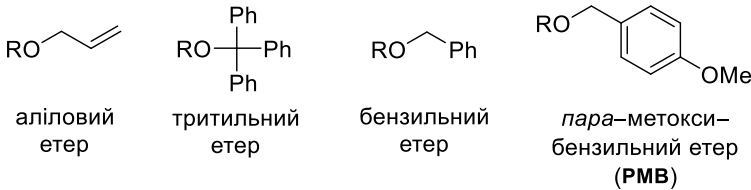


Рис. 5.5

Алільний чи бензильний захист встановлюють, алкілюючи спирти відповідними галогенідами в присутності  $\text{NaNH}$  (для алкілювання фенолів достатньо й слабкої основи); алкілювання тритилхлоридом відбувається в присутності DMAP. Проалкілювати спиртову групу можна також у кислому середовищі, використовуючи трихлороацетімідати, зображені рис. 5.6.

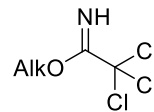


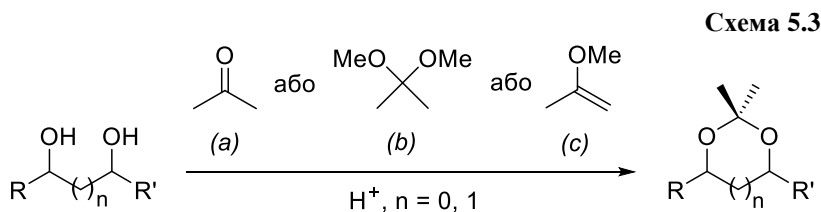
Рис. 5.6

Звичайний бензильний захист знімають в умовах каталітичного гідрування (не слід забувати, що взагалі всі групи, що містять у своїй структурі бензильний фрагмент, знімаються гідрогенолізом), РМВ-групу – дією DDQ. Зняття тритильного захисту відбувається в кислому середовищі, частіше – обробкою TFA. Для зняття алільного захисту необхідно використовувати комплекси паладію (0) та нуклеофіли – перехоплювачі алільного угруповання, наприклад, систему Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> – RSO<sub>2</sub>Na.

### 5.1.6. Захист 1,2- та 1,3-діолів

Для одночасного захисту двох близько розташованих спиртових груп є зручний прийом – перетворення субстратів на циклічні ацеталі / кеталі (рідше – карбонати). Ефективність утворення таких похідних сильно залежить від взаємного розташування двох гідроксильних груп у просторі, тому в ряду поліолів постановка ацетального захисту двох ОН-груп може відбуватися досить селективно. Не дивно, що особливого значення цей тип захисту набув у хімії вуглеводів.

Постановка такого захисту проходить за простою процедурою внаслідок каталізованої кислотами взаємодії діолу з карбонільною сполукою (схема 5.3а), її ацеталем (схема 5.3b) або етером енолу (схема 5.3c); на схемі ця реакція наведена на прикладі утворення ацетонідів – досить часто застосованих похідних цього типу.



Зняття ацетального захисту з 1,2- та 1,3-діолів також відбувається в кислому середовищі, але в гідролітичних умовах.

Для захисних груп 1,2- і 1,3-діолів немає загальноприйнятих скорочених позначень. Найчастіше на практиці маємо справу з захищеними похідними, зображеними на рис. 5.7.

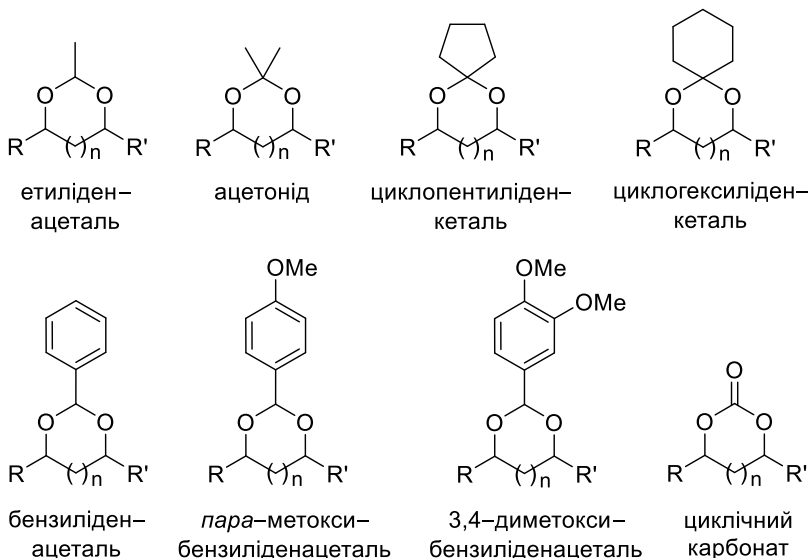


Рис. 5.7

Загальна тенденція полягає у використанні для 1,3-діолів захисту із залученням альдегіду (бензиліденацетальний), а для 1,2-діолів – кетону (ацетонідний захист); завдяки цьому в молекулах поліолів вдається диференціювати гідроксильні групи.

Іноді можна зустріти використання в якості реагенту для захисту діолів  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  (DBTO). Угрупування, що утворюється при цьому, є прикладом *динамічних захисних груп*, постановка та зняття яких відбувається безпосередньо в умовах проведення основної реакції або обробки реакційної суміші.

### 5.1.7. Захист групи ОН фенолів

Багато із вище наведених способів захисту аліфатичних спиртів (силільний, ацильний, карбонатний, ацетальний) можна застосувати і до фенолів (рис. 5.8), з незначними змінами умов постановки і зняття. Відмінністю фенолів від аліфатичних спиртів є більша лабільність їх етерних та естерних похідних. Саме тому для захисту фенольних ОН-груп частіше, ніж для аліфатичних, застосовують етерний захист, зокрема, метильний і *трет*-бутильний (рис. 5.8).

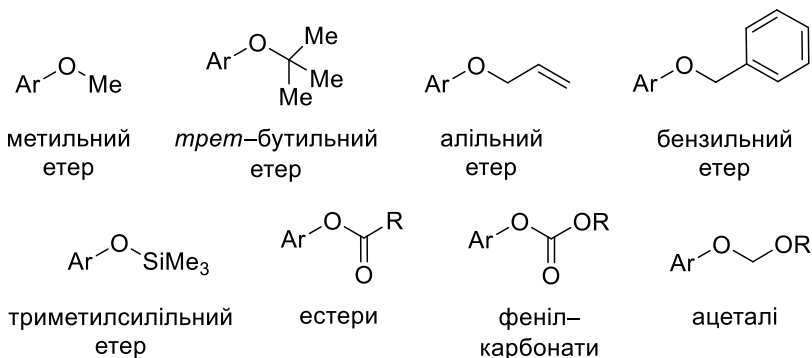


Рис. 5.8

На метильні етери феноли перетворюють, наприклад, за реакцією Вільямсона (MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) або дією діазометану. *трет*-Бутильні етери теж отримують шляхом алкілювання фенолу *трет*-бутилгалогенідом; також можна застосувати каталізовану TfOH реакцію з ізобутиленом.

*трет*-Бутильний захист можна зняти обробкою TFA. Здобутками сучасного органічного синтезу можна вважати винайдення порівняно м'яких умов зняття метильного захисту із фенольних груп, наприклад:

- Me<sub>3</sub>SiI, CHCl<sub>3</sub>, 25–50 °C;
- EtSNa, DMF, кип'ятіння;
- VBr<sub>3</sub>.

## 5.2. Захист альдегідів та кетонів

Класичним, але досі популярним і широкоживаним способом захисту карбонільної групи альдегідів та кетонів є її перетворення на ацеталі (кеталі), тіоацеталі (тіокеталі) та дитіоацеталі (дитіокеталі). Більш зручними для цієї мети та більш стійкими є циклічні похідні, хоча ациклічні диметил(тіо)ацеталі також використовуються досить часто (рис. 5.9). Уточнимо, що тіопохідні в кислому середовищі більш стабільні, ніж звичайні ацеталі.

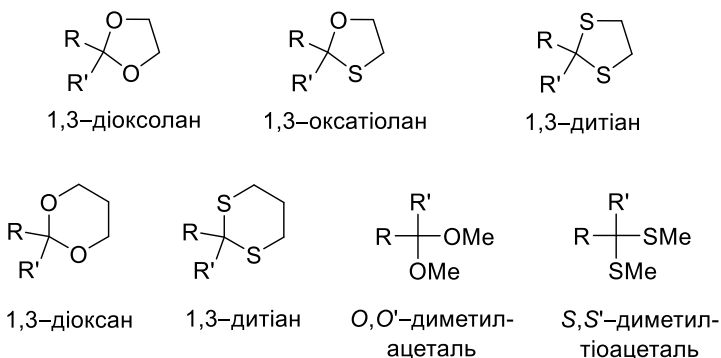


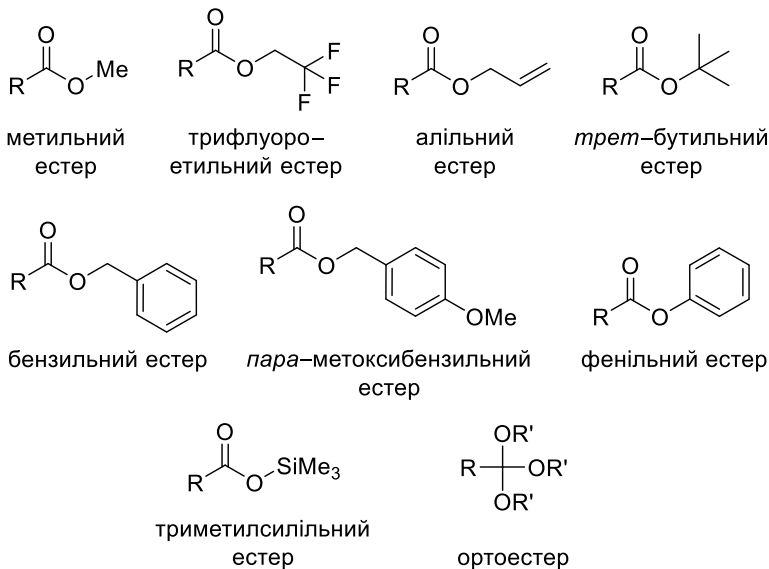
Рис. 5.9

Про умови постановки та зняття ацетального захисту вже йшлося в попередньому розділі, коли це угруповання розглядалось як захисна група для спиртів. У цьому аспекті вирізняються лише дитіоацеталі / кеталі: для зняття такого захисту із карбонільної групи можна скористатися одним із нижченаведених способів:

- солі Меркурію (II), наприклад  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$  в  $\text{MeOH}$ ;
- пероксидні окисники, наприклад  $\text{MCPBA}$ ;
- сполуки гіпервалентного Йоду, наприклад  $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{I}^+\text{Ph}$ .

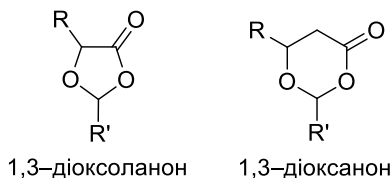
### 5.3. Захист карбоксильної групи

Як і у випадку ацеталей, естерний фрагмент можна розглядати як захисну групу і для спиртів, і для карбонових кислот. У якості похідних із захищеною карбоксильною групою на практиці доцільно використовувати метильні естери (через доступність та низьку вартість), алільний, *трет*-бутильний та бензильний естери (через м'які умови зняття), а також ортоестери (рис. 5.10).



**Рис. 5.10**

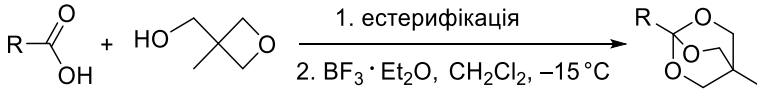
При застосуванні силільних естерів (рис. 5.10) варто врахувати їх низьку гідролітичну стабільність; найчастіше цей захист фігурує у варіанті динамічного (тобто його постановка та зняття відбувається в умовах проведення основної реакції або обробки реакційної суміші). Специфічним для  $\alpha$ - та  $\beta$ -гідроксикислот є ацетальний захист одночасно карбоксильної та спиртової груп у формі циклічних похідних (рис. 5.11).



**Рис. 5.11**

Цікавим типом захищеної карбоксильної групи є біциклічні ортоестери – похідні триметиллетану, утворення яких із карбонової кислоти та (3-метилоксетан-3-іл)метанолу відбувається в дві стадії (схема 5.4).

Схема 5.4



Зняття метильного захисту із карбоксильної групи проводять або в лужному середовищі (LiOH, MeOH, 5 °C), або дією тіолятів (зокрема, тіофенолу у присутності основи або MeSLi).

*трет*-Бутильний, алільний, бензильний та *пара*-метоксибензильний естери знімаються в умовах, аналогічних для відповідних карбонатних/естерних захистів (див. підрозділ 5.1).

Гідроліз фенільних естерів відбувається вже у порівняно слабколужному середовищі (при pH 10,5).

## 5.4. Захист аміногрупи

Аміногрупа – реакційноздатний фрагмент, вразливий до дії різноманітних електрофільних агентів, зокрема, окисників; тому окремі прийоми захисту групи NH<sub>2</sub> були розроблені ще на початку становлення органічного синтезу як окремого розділу хімічної науки. Основні труднощі в цій сфері були пов'язані зі зняттям захисту. Особливо актуальною ця проблема була для пептидної хімії, внаслідок чого саме для синтезу пептидів було впроваджено різноманітні види захисту аміногрупи.

Вірогідно, найбільш популярним і чисельним видом сполук із захищеною NH<sub>2</sub>-групою є карбамати (рис. 5.12). Перелічені тут карбамати аналогічні відповідним карбонатам (*O*-захищеним похідним, див. розділ 5.1.4), і це стосується також способів постановки та зняття такого захисту.

Звичайні амідні – досить стійкі сполуки, тому ацильний захист до аміногрупи застосовують нечасто, а перевагу надають трифлуороацетильній групі, що легко знімається в лужному середовищі.

Порівняно зручним варіантом захисту аміногрупи є тозильний залишок, який знімають дією лужних чи лужноземельних металів та їх похідних, наприклад, натрію (або його амальгами) чи літію у рідких аміаку чи первинних амінах, нафтагеніду натрію, магнію в метанолі тощо.

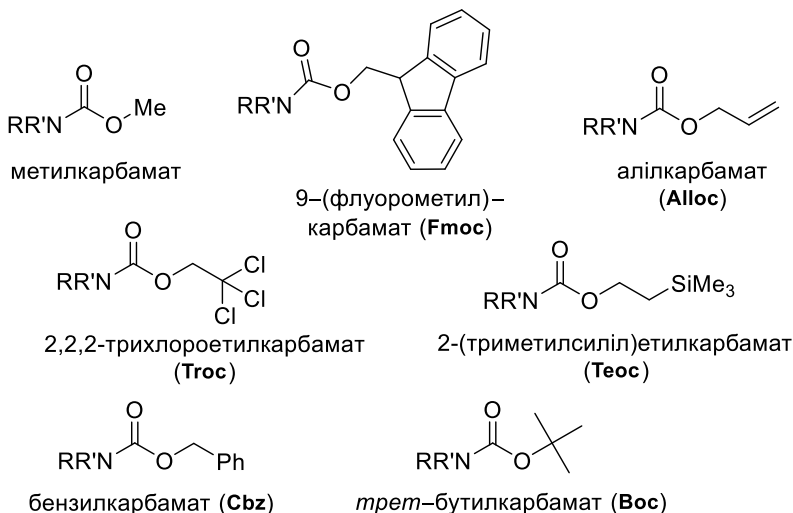


Рис. 5.12

Для захисту аміногрупи допустимо використовувати окремі алкільні залишки, до яких можливо застосувати порівняно м'які умови зняття: це не лише тритильний, бензильний та алільний фрагменти (умови зняття яких в загальних рисах аналогічні до таких для етерних похідних), але й метильна група; останній тип захисту знімається при обробці хлороформіатами.

## 5.5. Захист інших груп

Інколи постає необхідність уникнути небажаних перетворень за участю рухливого протону термінальних алкінів. Найчастіше з цією метою використовують силільний захист, який створюють взаємодією ацетиленідів із триалкілсилілхлоридами чи трифлатами. Зняття такого захисту стандартне для силільних похідних, а саме – дія флуоридів, наприклад, TBAF; у випадку триметилсилільних похідних можна застосувати лужний гідроліз.

Активний за звичайних умов 1,3-дієновий фрагмент можна захистити шляхом координації до нього трикарбонілу Феруму. Для постановки захисту, на зразок зображеного на рис. 5.13, застосовують  $Fe_2(CO)_9$ ; для зняття – церійамонійнітрат, що окиснює атом Феруму і таким чином знижує стійкість  $\pi$ -комплексу.



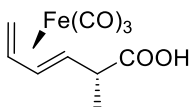


Рис. 5.13

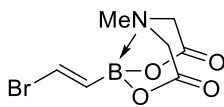


Рис. 5.14

Найпростішим варіантом для боронових кислот є діольний захист (за аналогією із захистом карбонільної функції через циклічні ацеталі; широко використовуються пінакольний, катехольний, 2,2-диметилпропандіольний та інші захисти). Інший, порівняно часто вживаний для захисту боронових кислот агент, – *N*-метиламінодіоцтова кислота; приклад захищеної таким чином похідної (MIDA-боронат) наведено на рис. 5.14. Щоб позбутися захисту, естери боронових кислот піддають лужному гідролізу.

Захищена форма фосфатів – це також переважно естери, головним чином, метильний або 2-ціаноетильний. Останній тип захисту має переваги з огляду на м'які умови зняття ціаноетильної групи, а саме, обробка несильною основою (DBU). Похідні, які використовуються в синтезі олігонуклеотидів із 2-ціаноетильним захистом, зображено на рис. 5.15. Їх використання передбачає утворення фосфітних похідних нуклеозидів та подальше окиснення атому фосфору, після якого зняття захисної групи в лужних умовах проходить легко.

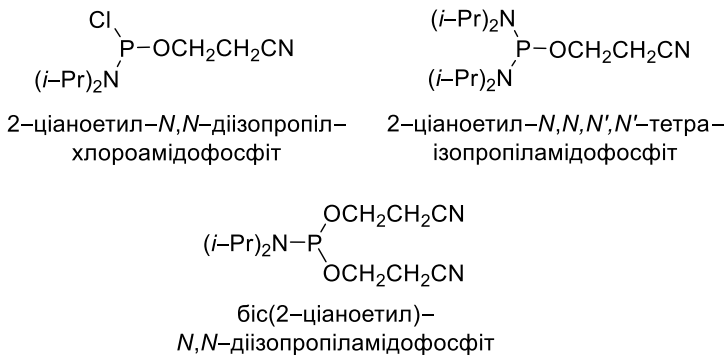


Рис. 5.15

## 6. Карбаніони та металоорганічні сполуки

У несинхронних процесах, внаслідок яких формується новий зв'язок біля атому Карбону, очевидно, має фігурувати реакційний карбоновий інтермедіат. Усього можна виділити сім типів таких інтермедіатів (рис. 6.1):

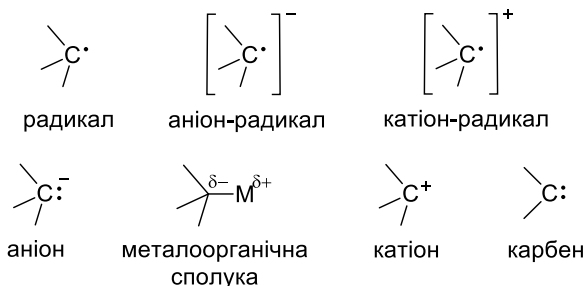


Рис. 6.1

Цей та наступні розділи буде присвячено карбаніонам – ключовим реагентам у процесах утворення нового зв'язку Карбон–Карбон за донорно-акцепторним механізмом.

У спеціалізованій монографії за авторством Ковтуценка В. О. та Лозинського М. О., де розглядаються сполуки цього типу, карбаніон характеризують як "негативно заряджену частинку, що містить неподілену електронну пару на атомі Карбону" (хоча б в одній з основних резонансних форм). Таким чином, до аніонних інтермедіатів з центральним атомом Карбону можна відносити не лише карбаніон – частинку із локалізованою на атомі Карбону парою електронів, – але й металоорганічні сполуки з достатньо полярним зв'язком Карбон–Метал, еноляти та еноли, іліди, ціанід-аніон тощо.

За даними фармацевтичної компанії "Пфайзер" у період 1985–2002 рр. із усіх процедур органічного синтезу, що були проведені в лабораторіях компанії та на виробництві (у кількості понад 100 г вихідних речовин), частка реакцій, направлених на утворення нового зв'язку Карбон–Карбон, складала близько 14 %. Фактично ця категорія реакцій за частотою використання поступається перетворенням функціональних груп; але не слід

забувати, що побудова карбонового скелету молекули часто є основною і визначальною стадією синтетичної схеми. За цією статистикою, серед реакцій утворення нового С–С-зв'язку частка процесів за участю карбаніонних інтермедіатів складає близько 75% (їм помітно поступаються за чисельністю катіонні реакції, а частка процесів крос-сполучення зовсім невелика, хоча вона вочевидь зростає в останні десятиліття).

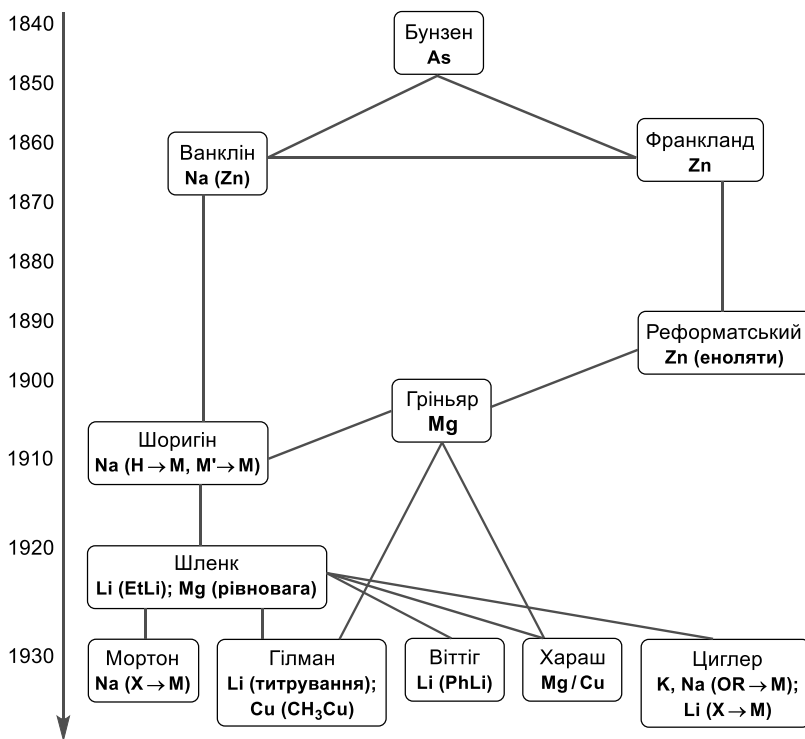


Рис. 6.2

Нижче перелічено основні реакції аніонного утворення зв'язку Карбон–Карбон (в порядку зменшення частоти використання):

- альдольні конденсації;
- реакція Кляйзена;
- алкілювання енолятів;
- реакція Гріньяра;

- приєднання за Міхаелем;
- реакції за участю літєвих карбаніонів;
- приєднання ціанід-аніону;
- олефінування за Віттігом.

За характеристиками та реакційною здатністю до чистих карбаніонів (частинок малостабільних і подекуди гіпотетичних) найбільше наближаються металоорганічні сполуки. Тому не дивно, що значну частку хімії карбаніонів становлять методи утворення та хімічні властивості металоорганічних похідних.

Дослідження в цьому напрямку розпочалися ще в середині позаминого століття. Схематично динаміка розвитку хімії металоорганічних сполук показана на рис. 6.2; більшість раних розробок у цій галузі ґрунтувались на досвіді попередників і були пов'язані між собою.

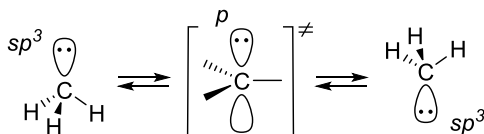
Не варто думати, що головні відкриття в хімії металоорганічних сполук були зроблені вже давно. На рис. 6.2 наведено лише ключові першопочаткові досягнення, завдяки яким ця тематика почала активно розвиватися, що триває й у наш час.

## 6.1. Карбаніони: будова та стійкість

### 6.1.1. Будова карбаніонів

Атом Карбону в звичайних  $\sigma$ -карбаніонах знаходиться в стані  $sp^3$ -гібридизації. Так, у метил-аніоні кут між зв'язками C–H становить  $109^\circ 4'$  (для порівняння: правильний тетраедричний кут –  $109^\circ 28'$ ), а довжина зв'язку C–H –  $1,101 \text{ \AA}$  (в метані –  $1,091 \text{ \AA}$ , в метильному радикалі –  $1,077 \text{ \AA}$ ). Метил-аніон – частинка, ізоелектронна до молекули аміаку, і ці сполуки мають ще одну спільну властивість – здатність до пірамідальної інверсії (схема 6.1), яка відбувається через планарний перехідний стан:

Схема 6.1



Для метил-аніону енергетичний бар'єр інверсії складає лише 2,1 ккал/моль (для порівняння: бар'єр інверсії молекули  $\text{NH}_3$  – 5,8 ккал/моль, а сам процес відбувається із частотою  $3 \cdot 10^{10}$  Гц). Інверсія є причиною рацемізації асиметрично заміщених карбаніонів; хоча, якщо бар'єр інверсії достатньо високий, хіральність реакційного центру вдається частково зберегти.

Вагомий вплив на швидкість інверсії карбаніону мають наступні фактори:

- характер протиіону (чим сильніша асоціація, тим повільнішою буде інверсія);
- розчинник (сильна сольватація послаблює асоціацію карбаніону з протиіоном і прискорює інверсію);
- електронні ефекти замісників (електроноакцепторні замісники в  $\alpha$ -положенні уповільнюють інверсію);
- $s$ -характер орбіталі (в ряду від  $sp^3$  до  $p$  швидкість інверсії зростає, а алкєнільні карбаніони є конфігураційно стабільними);
- кутова напруга (більшість даних про хіральні карбаніони відносяться до ряду циклопропанів).

Центральний атом карбаніону може також перебувати в стані  $sp^2$ -гібридизації; реалізується це переважно у випадку аніонів, стабілізованих  $\pi$ -системами на зразок дифенілметил-аніону, або ж для стерично перевантажених карбаніонів (рис. 6.3), очевидно, внаслідок відштовхування замісників.

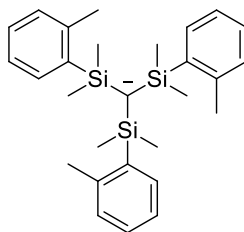


Рис. 6.3

Так звані "голі" карбаніони нестійкі та були зафіксовані тільки в газовій фазі, зокрема, в процесі реестрації мас-спектрів. При опроміненні метил-аніон легко втрачає електрон (схема 6.2) і перетворюється на відповідний радикал; експериментально було зафіксовано, що енергія втрати електрону такою частинкою складає лише 1,8 ккал/моль.

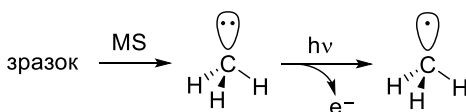


Схема 6.2

Згідно з квантово-хімічними розрахунками стану в газовій фазі, проведеними для етил- та ізопропіл-аніону (менш стабільних, ніж метильний), значення енергії зв'язування електрону в цих частинках взагалі від'ємні, тобто, якщо б вони утворилися, то втрата ними електрону відбувалася б спонтанно.

В конденсованій фазі карбаніони завжди сильно асоційовані. Тепер уже відомо, що карбаніони утворюють асоціати навіть із сильно просторово екранованими катіонами тетраалкіламонію, всупереч класичним уявленням про неможливість для таких катіонів утворювати іонні пари. Вперше це було показано для тетрабутиламонієвої солі бензилфенілсульфону (рис. 6.4).

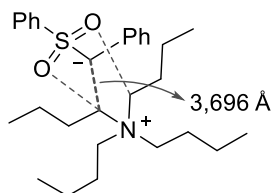
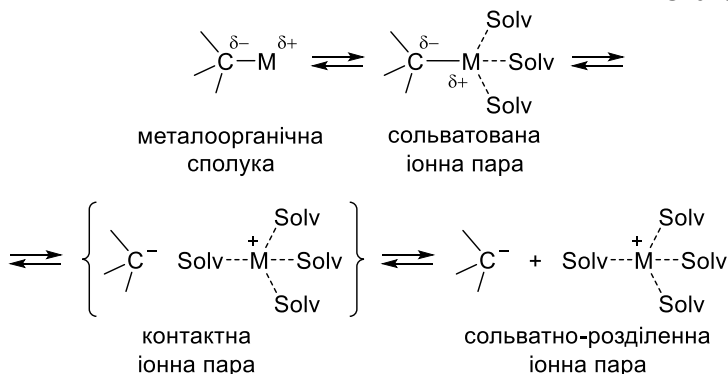


Рис. 6.4

Схема 6.3



Характер зв'язку Карбон–Метал в металоорганічній сполуці залежить, передусім, від природи металу; певний вплив має також будова органічної частини.

Ковалентний  $\sigma$ -зв'язок Карбон–Метал реалізується в органічних похідних Si, Sn, Se, Cd, Hg, Ti, Mg, B, Al, Zn, Cu. Такий зв'язок може бути досить полярним, а в розчині, завдяки сольватації, – навіть дисоціювати з утворенням зв'язаного в іонну пару карбаніону (схема 6.3, Solv – молекули розчинника).

В органічних сполуках Na, K, Rb, Cs, а також у випадку високо-стабільних карбаніонів зв'язок Карбон–Метал вважається іонним.

Органічні похідні Li, Be, Mg, Al, B в конденсованій фазі знаходяться у вигляді олігомерних (як мінімум, димерних) структур, де атоми Карбону та металу зв'язані *багатоцентровими (електронodefіцитними) зв'язками*.

Катіони перехідних металів, координуючись до  $\pi$ -делокалізованих карбаніонів, утворюють  $\pi$ -зв'язок.

### 6.1.2. Будова літій- та магнійорганічних сполук

Схильність літій- та магнійорганічних сполук до агрегації досить наочно відображає будова метиллітію. У твердому стані ця сполука є фактично тетрамером (рис. 6.5a); основу його складає тетраедр, побудований із чотирьох атомів Літію, а зайнята парою електронів орбіталь кожного із метил-аніонів рівноцінно перекривається із вільними орбіталями трьох атомів Літію (рис. 6.5b); відповідно, кожен із атомів Літію утворює зв'язок із трьома атомами Карбону.

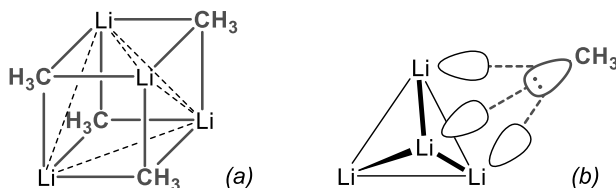


Рис. 6.5

Аналогічно побудовано агрегат  $[\text{EtLi}]_4$ .

До складу таких структур можуть входити молекули розчинника чи лігандів, за участю яких були утворені ці металоорганічні сполуки (рис. 6.6).

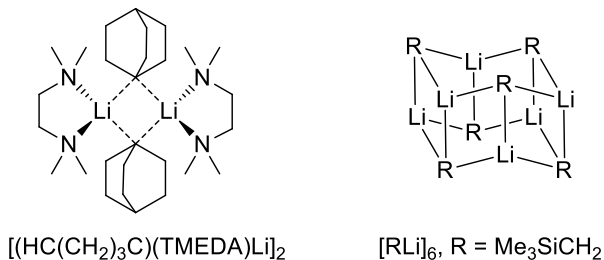
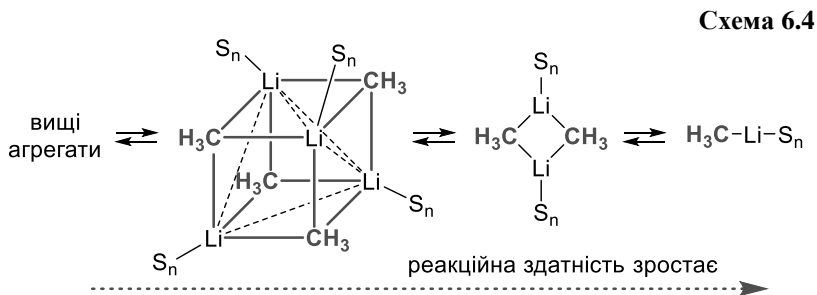
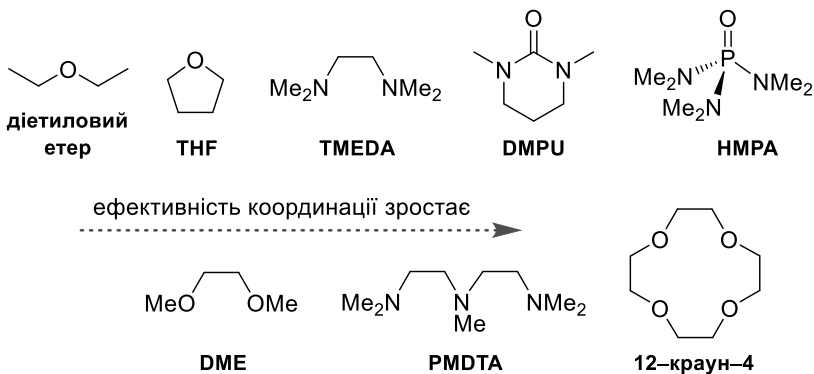


Рис. 6.6

У розчині встановлюється рівновага між агрегатами вищого порядку, кількома меншими агрегатами (наприклад, тетрамером і димером) та мономерною структурою, до того ж усі ці сполуки знаходяться в сольватованому стані (схема 6.4, на прикладі метиллітію). Яка із форм переважатиме, залежить як від речовини, так і від характеристик середовища. Зі зменшенням ступеня агрегації реакційна здатність зростає.



Молекули, позначені на схемі 6.4 як S, – це або молекули нуклеофільного розчинника, або сольватуючої добавки – основи Льюїса. Розчинники та сольватуючі добавки, які в органічному синтезі найчастіше використовують для роботи із літійорганічними сполуками, наведено на рис. 6.7 в порядку зростання координуючої здатності.



**Рис. 6.7**



Окрім каркасних олігомерів, літійорганічні сполуки в розчині можуть утворювати лінійчаті агрегати.

Загальна тенденція така: чим більшою є сольватуюча здатність розчинника, тим меншою буде ступінь агрегації літійорганічної сполуки (табл. 6.1). Літійорганічні сполуки, яким відповідають більш стабільні карбаніони, асоційовані слабше; великий розмір замісника також перешкоджає агрегації.

Таблиця 6.1

R–Li	Розчинник	Агрегація
Me–Li	THF, Et <sub>2</sub> O	тетрамер
–//–	TMEDA	мономер, димер
<i>n</i> -Bu–Li	циклогексан	гексамер
–//–	Et <sub>2</sub> O	тетрамер
<i>t</i> -Bu–Li	вуглеводні	тетрамер
–//–	THF	мономер
Ph–Li	THF, Et <sub>2</sub> O	димер
PhCH <sub>2</sub> –Li	THF, Et <sub>2</sub> O	мономер
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> –Li	Et <sub>2</sub> O	лінійчата
–//–	THF	димер

В твердому стані будова магнійорганічних сполук загальної формули RMgX (де X, зазвичай, – атом галогену) багато в чому залежить від координуючої здатності розчинника, із якого ці речовини були виділені. Найбільш розповсюдженими є мономери, сольватовані двома молекулами нуклеофільного розчинника (рис. 6.7а, розчинник позначено як S).

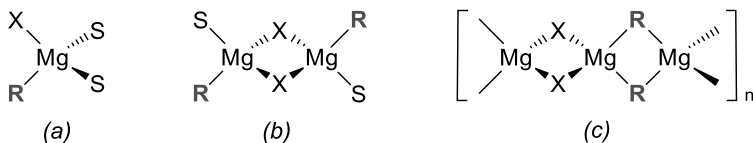
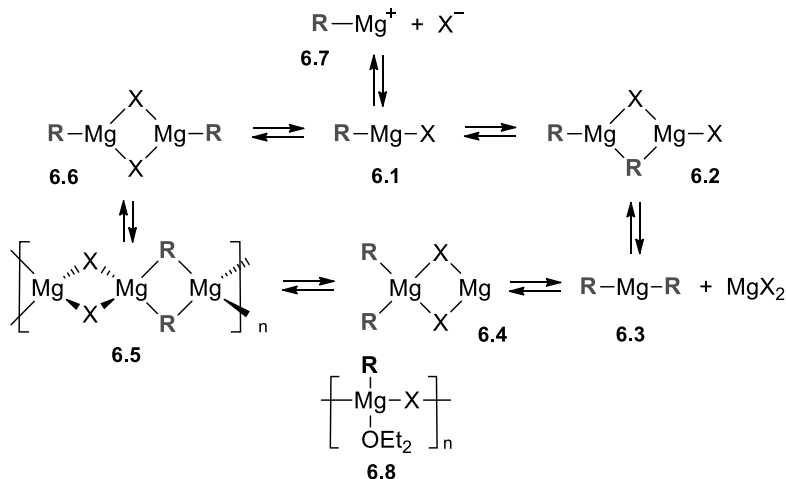


Рис. 6.7

Із розчинників, молекули яких – об'ємні з поганою координуючою здатністю, були вилучені димери (рис. 6.7b); а полімерні структури (рис. 6.7c) були отримані при виділенні магнійорганічної сполуки із середовища, в якому майже відсутні молекули, здатні до координації. У всіх випадках атом Магнію має тетраедричну конфігурацію.

Схема 6.5



Давно відомим є факт, що у розчині манійорганічної сполуки встановлюється так звана *рівновага Шленка* між кількома типами димерів та полімерів, а також моно- і діалкілмагнієм (схема 6.5, координаційне число атомів магнію в усіх частинках дорівнює чотирьом за рахунок координації додаткових молекул розчинника, які не показано).

Магнійорганічна сполука із  $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$  у розчині  $\text{Et}_2\text{O}$  при низьких концентраціях ( $< 0,1 \text{ M}$ ) дійсно переважно існує у вигляді ковалентного *мономеру* **6.1** (схема 6.5). У THF *мономерний* алкілмагнійгалогенід **6.1** ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ , основна форма) знаходиться в рівновазі (через димер **6.2**) із *діалкілмагнієм* **6.3** та галогенідом магнію (відповідна константа рівноваги може бути приблизно оцінена як 0.25). Внаслідок асоціації останніх утворюється або димер **6.4**, або оліго- чи полімер **6.5**. Алкілмагнійфлуориди та хлориди в розчині  $\text{Et}_2\text{O}$ , а також флуоро- та алкоксипохідні в

розчині THF переважно перебувають у стані *димеру* **6.6**, що знаходиться в рівновазі з полімером **6.5**. Також потрібно мати на увазі, що мономери **6.1** дисоціюють передусім із утворенням катіону **6.7**, а при збільшенні концентрації ( $>0,1$  М) переходять у стан *полімеру* **6.8** (основна форма існування сполук із  $X = \text{Br}, \text{I}$  у  $\text{Et}_2\text{O}$  за високих концентрацій).

### **6.1.3. Стійкість карбаніонів**

Стійкість карбаніонів обумовлена низкою чинників.

Найбільш простим і очевидним фактором стабілізації буде *індуктивний ефект* (або *ефект поля*) внаслідок наявності поблизу аніонного центру атомів з високою електронегативністю. *Резонансні (мезомерні) ефекти* є навіть більш дієвими, і аніони, стабілізовані групами із  $(-)$ -*M*-ефектом, часто досить стійкі.

Чим вищим є *s*-*характер орбіталі*, на якій розташовано пару електронів, тим стабільнішим буде карбаніон. Вплив алкільних замісників на стабільність карбаніону суттєво залежить від гібридизації аніонного центру: електронодонорний ефект алкільних груп дестабілізує  $sp^3$ -карбаніони, але в той же час наявність кількох алкільних груп у стабілізованих  $sp^2$ -карбаніонах (наприклад, енолятах) стійкість такої частинки підвищує (нагадаємо, що заміщенні алкени, завдяки спряженню, термодинамічно більш стабільні).

Вагомим фактором стабільності карбаніону є його *ароматичність*. Класичним прикладом ароматичного карбаніону є  $\text{b}^{\ominus}$ -електронний циклопентадієніл-аніон; циклобутадієн-діаніон також було визнано ароматичним.

Цілком очевидним є різке збільшення стійкості карбаніону при збільшенні кількості стабілізуючих груп та наближенні цих груп до аніонного центру.

Стереоелектронні ефекти, тобто можливість перекривання орбіталей в залежності від їх просторової орієнтації, теж іноді є дуже дієвим чинником; так, введення в нібито стабільний бензильний карбаніон об'ємних *орто*-замісників порушує планарність і унеможливорює спряження ароматичної системи із аніонним центром, що приводить до втрати аніоном стабільності.

При кількісній оцінці стійкості карбаніону оперують значеннями кислотності спряженої кислоти (чим сильнішою є кислота, тим стабільнішим – карбаніон); але тут потрібно враховувати, що термодинамічна і кінетична кислотності можуть суттєво відрізнятись.

Переважно більш простою для визначення і, як наслідок, більш популярною є *термодинамічна кислотність*, яку виражають як  $pK_a$  відповідної спряженої кислоти. Оскільки константа дисоціації залежить (інколи досить суттєво) від середовища, користуючись цим параметром обов'язково потрібно зазначити умови виміру кислотності.

Для визначення кислотності / основності в широких діапазонах  $pK_a$  було розроблено декілька методик.

У газовій фазі термодинамічну кислотність часто визначають як енергію протонування і вимірюють у кДж/моль.

Визначення термодинамічної кислотності у водному середовищі досить обмежує коло досліджуваних речовин і придатне лише для кислот із  $pK_a$  0–15. На цій шкалі можна зустріти речовини, нестабільні у водному середовищі; зрозуміло, що для них значення  $pK_a$  було добуто шляхом екстраполяції.

Значення  $pK_a$  при переході від води до DMSO може сильно змінюватись, особливо для резонансно нестабілізованих карбаніонів: їх кислотність у воді значно вища, ніж у DMSO, оскільки вода, як протонний розчинник, забезпечує кращу сольватацію карбаніону. Визначений у розчині DMSO ряд основності (кислотності) називають *шкалою Бордвела*. У розчині можна визначити  $pK_a$ , які знаходяться в інтервалі 0–33.

Для середовищ з порівняно низькою полярністю використовують шкалу МСЕД (англ. MSAD – за прізвищами дослідників: McEwen, Streitwieser, Applequist, Dessy). Найбільш актуальною ця шкала є для дуже сильних основ, яким відповідають дуже слабкі кислоти. Ця шкала є результатом поєднання декількох серій експериментальних даних, отриманих різними методами що коротко описані нижче.

За *методом МакІвена* до речовини загальної формули  $RH$  додають ментилат натрію. Кут обергання площини поляризації світла ментолу та ментилату сильно відрізняються, тому, визначивши оптичні характеристики суміші, легко встановити рівно-

важні співвідношення компонентів, як наслідок, константу кислотності досліджуваної сполуки. Цей метод придатний для кислот,  $pK_a$  яких знаходяться в інтервалі 16–37. Так були визначені константи кислотності ряду карбонільних сполук, нітрилів, сульфонів, термінальних алкінів, тіоацеталей та деяких СН-кислотних жирноароматичних похідних на зразок індену, флуорену й інших ди- та трифенілметанів.

Альтернативна шкала термодинамічної кислотності була зроблена *Стрейтвізером* і базувалась на вимірюванні константи рівноваги між циклогексиламідом літію (чи цезію) та СН-кислотою (як варіант, досліджувану суміш можна приготувати, додаючи нестачу аміду металу до суміші досліджуваної сполуки та речовини з відомою СН-кислотністю). Концентрації забарвлених солей СН-кислот були визначені спектроскопічно і скоректовані по відношенню до 9-фенілфлуорену, для якого раніше в розчині тетраметиленсульфону було встановлено значення  $pK_a$  18,5. Об'єктами експериментів Стрейтвізера були переважно ді- та триарилметани з  $pK_a$  18–35. УФ спектри солей досліджуваних СН-кислот при заміні катіону літію на цезій змінювались дуже мало (гіпсохромний зсув максимуму поглинання склав лише 0–10 нм), що трактувалось на користь іонного характеру зв'язку Карбон–Метал. Деякі речовини (флуорен, ди- та трифенілметан) присутні і в шкалі МакІвена, і в шкалі Стрейтвізера; різниця в  $pK_a$  цих сполук у різних шкалах, як не дивно, невелика (1–2 одиниці), не зважаючи на те, що відповідні значення були отримані із використанням різних методів, в різних середовищах та з різними стандартами.

Недолік двох вищенаведених способів визначення СН-кислотності в тому, що їх не можна застосовувати до насичених вуглеводнів. Для алканів, олефінів та аренів із низькою СН-кислотністю *Енпלקвістом* і *О'Брайєном* був запропонований метод, що базується на визначенні константи рівноваги між літієвою похідною досліджуваної речовини ( $R-Li$ ) і йодидом ( $R-I$ ) в сумішах діетиловий етер – пентан. Склад суміші та характер замісника в йодиді мало впливали на значення константи рівноваги.

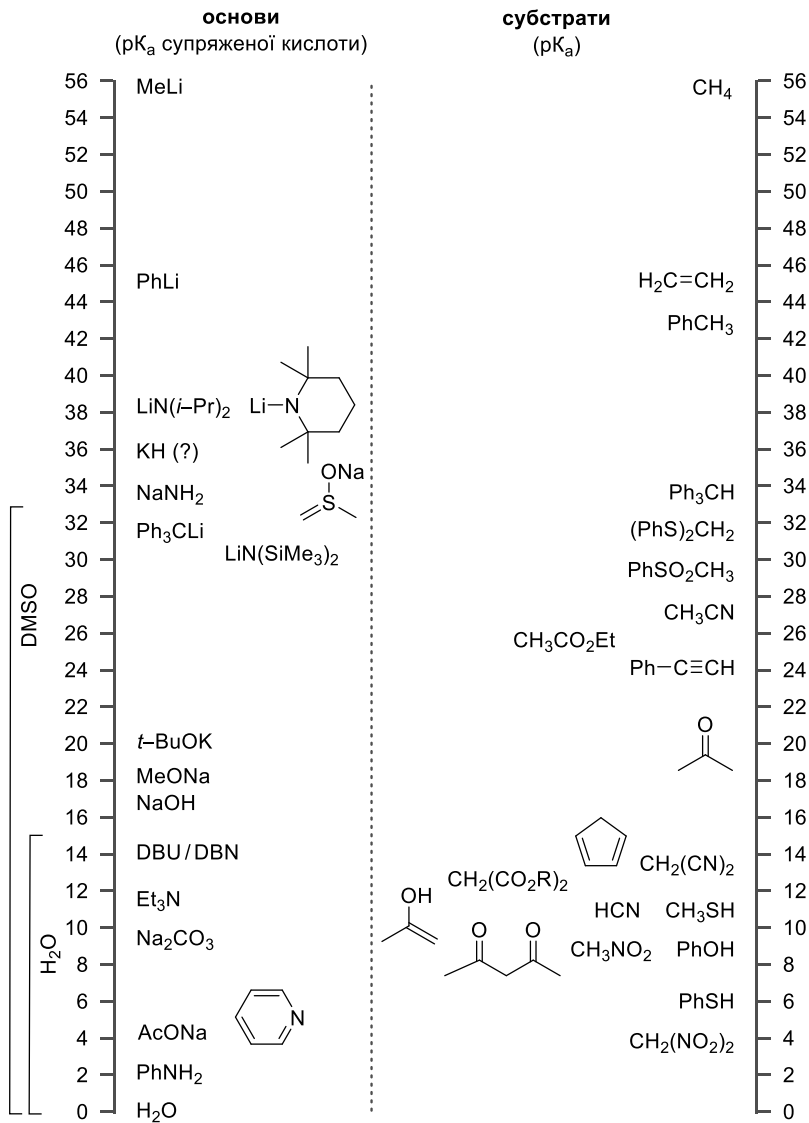


Рис. 6.8

В альтернативному підході до встановлення кислотності малодисоційованих речовин, розробленому *Дессі* та *Селінджером*,

вимірювалась константа рівноваги в системі  $R-MgX + R'-HgX$ . Значення, отримані за методами Епплквіста та Дессі, в більшості випадків були досить близькими, що свідчить на користь їх достовірності.

Підсумувавши вищенаведені дані, для практичного використання можна побудувати загальну шкалу, де розміщені найбільш вживані в органічному синтезі основи та базові типи субстратів із СН-кислотністю (рис. 6.8).

*Кінетичну кислотність* подають як константу швидкості реакції, зокрема, дейтерообміну або галогенування. Встановлення кінетичної кислотності є дуже важливим для порівняно малостабільних карбаніонів, оскільки багато з них реагують доволі повільно, незважаючи на сприятливі термодинамічні показники. Низьку кінетичну кислотність стабілізованих С–Н кислот у порівнянні з відповідними гетероатомними аналогами пов'язують головним чином із високим енергетичним бар'єром зміни гібридизації атому Карбону, яка супроводжує утворення карбаніону. Кореляція між кінетичною і термодинамічною кислотністю для серії подібних за будовою сполук відображається лінійною залежністю:

$$\lg k = -\alpha pK_a + const,$$

але загального характеру ця закономірність не має.

## **6.2. Добування металоорганічних сполук шляхом С–Н-металювання (депротонування)**

Якщо узагальнити всі відомі способи утворення металоорганічних похідних, вийде не так багато можливих варіантів. На практиці отримати металоорганічну сполуку можна:

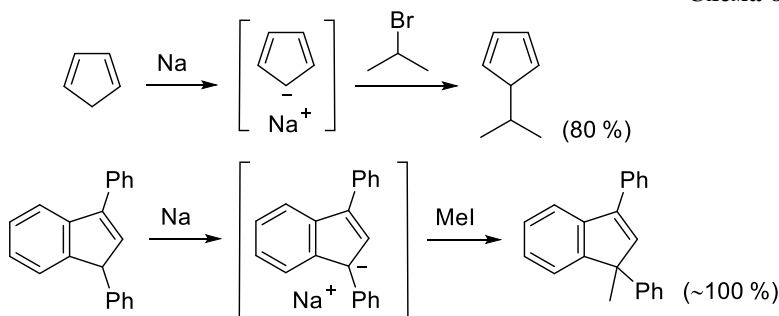
- С–Н-металюванням;
- переметалюванням;
- заміною на метал рухливої групи (наприклад, галогену);
- приєднанням сполук металу до кратних зв'язків.

В свою чергу кожен із підходів поділяється на декілька груп реакцій, які не є однаково значимими для сучасного органічного синтезу.

Зокрема, металювання СН-кислоти може бути здійснено дією металу, солі металу або металоорганічної сполуки.

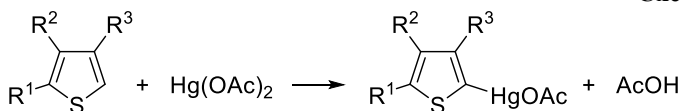
Розроблені раніше препаративні методики *прямого металювання* органічних сполук металом стосувалися синтезу натрієвих і калієвих похідних циклопентадієну, індену (схема 6.6) та флуорену. Через вузьке коло субстратів і препаративні труднощі зараз цей підхід майже не використовується.

Схема 6.6



*Металювання солями металів* представлено переважно реакціями електрофільного заміщення біля  $sp^2$ -гібридизованого атому Карбону за участю, наприклад,  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Tl}(\text{OOCF}_3)_3$  (схема 6.7). На заваді широкому використанню отриманих таким чином похідних постає, головним чином, їхня висока токсичність.

Схема 6.7



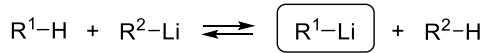
Таким чином, найчастіше застосовним способом металювання органічних сполук є *депротонування за участю основ*, в якості яких виступають інші металоорганічні похідні.

### 6.2.1. Депротонування за участю основ

Загальна схема металювання /депротонування СН-кислоти під дією літійорганічної сполуки виглядає наступним чином:



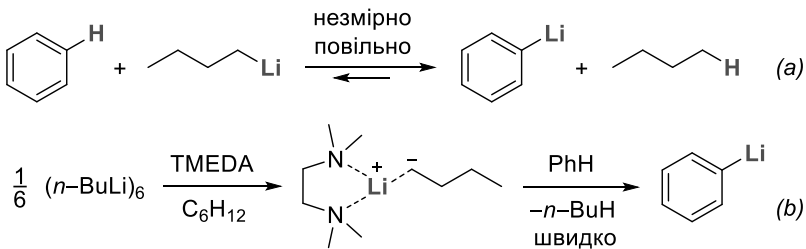
Схема 6.8



У випадку стабілізованих карбаніонів можливість зміщення рівноваги в бік цільового продукту  $R^1Li$  визначається співвідношенням  $pK_a$   $R^1H$  та  $R^2H$  (схема 6.8). Але у випадку нестабілізованих карбаніонів до уваги потрібно брати не лише термодинамічну, а й кінетичну кислотність.

Так, при простому змішуванні бензену із *n*-бутиллітієм утворення фенолітію буде відбуватися надзвичайно повільно (схема 6.9а), хоча зміщення рівноваги у бік саме цього продукту диктується термодинамічними чинниками.

Схема 6.9

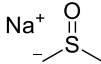


При збільшенні реакційної здатності *n*-бутиллітію шляхом зменшення ступеня агрегації та координації із основою літіювання бензену відбувається досить швидко (схема 6.9b).

У сучасному органічному синтезі для депротонування використовується дуже широке коло основ: від амінів до алкілметалів. Нижче (табл. 6.2) наведено наближені значення  $pK_a$  їх спряжених кислот; для ефективного депротонування субстрат має бути хоча б на три одиниці  $pK_a$  більш кислотним.

Додатково основність депротонуючого агента можна підвищити шляхом заміни катіону (наприклад, додаючи *t*-BuOK до *n*-BuLi, див. нижче розділ 6.3.1), або ж внесенням координуючих добавок: TMEDA, PMDTA, DME, DMPU, HMPA, 12-краун-4 (механізм дії таких сполук показано на схемі 6.9b).

Таблиця 6.2

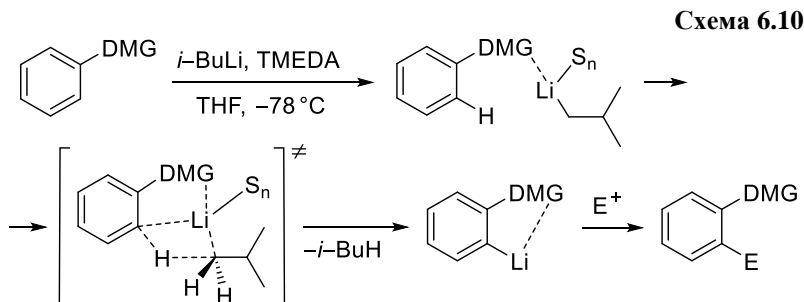
pK <sub>a</sub>	Основи
10	<i>аміни:</i> Et <sub>3</sub> N, DIPEA, DBU, DBO, DABCO
16	<i>гідроксиди:</i> LiOH, NaOH, KOH
16–19	<i>алкоксиди:</i> MeONa, EtONa, <i>t</i> -BuOK
36 (у розчині THF)	<i>аміди:</i> NaNH <sub>2</sub> , LDA, тощо
35 (у розчині DMSO)	<i>аніон DMSO:</i> 
~ 40	<i>гідрид натрію</i>
>45	<i>алкілметали:</i> PhLi, MeLi, <i>n</i> -BuLi, <i>s</i> -BuLi, <i>t</i> -BuLi, <i>i</i> -PrMgBr

Сильні основи використовують для металювання вінілових етерів та карбаматів, металювання гетероциклів (переважно п'ятичленних) та термінальних алкінів, а також для *орто*-металювання ароматичних систем. Останній тип перетворень, з огляду на його популярність у наш час і велику практичну значимість для препаративної органічної хімії, заслуговує на окрему увагу та буде детально розглянуто нижче.

### 6.2.2. *орто*-Металювання

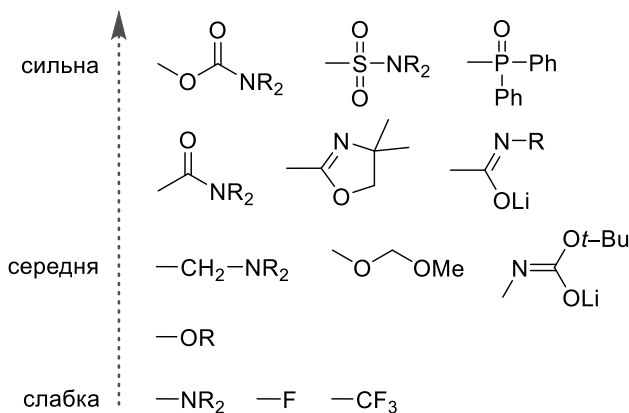
При металюванні (головним чином, алкіллітієм) ароматичних сполук досить часто відбувається депротонування *орто*-положення до наявної в ароматичному циклі функціональної групи. Причиною цього є координація літію до вказаної групи, внаслідок чого депротонування стає можливим лише за ближнім *орто*-положенням. Групи, здатні координувати літійорганічну похідну, позначають як DMG (англ. Directed Metallation Group); відповідно, в англійській літературі *орто*-металювання називають "directed metallation".

В загальних рисах механізм *орто*-металювання зображено на схемі 6.10 на прикладі металювання монозаміщеної ароматичної сполуки *i*-BuLi (S – молекула сольватуючої добавки або розчинника) та реакції отриманої ариллітієвої похідної з електрофілом.



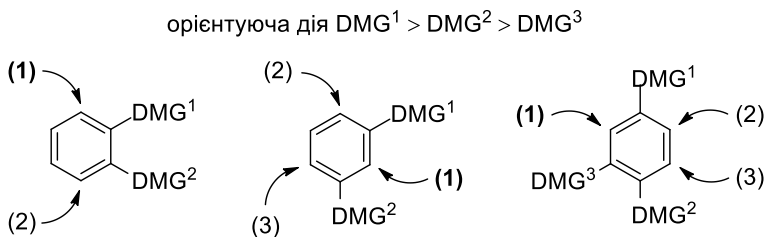
Варто зауважити, що DMG підвищує і термодинамічну, і кінетичну кислотність *орто*-положення: термодинамічна кислотність зростає завдяки електроноакцепторним властивостям DMG, більшість із яких є гетероатомними групами, що мають, як мінімум,  $-I$  ефект; попередня координація є основним фактором зменшення енергетичного бар'єру реакції і зростання кінетичної кислотності.

За наявності в молекулі кількох DMG основний напрям депротонування буде задавати група з найбільш сильним орієнтуючим ефектом. За цим параметром DMG можна розташувати на шкалі наступним чином (рис. 6.9):



**Рис. 6.9**

Відносна сила і розташування кількох DMG в ароматичному циклі досить точно визначають послідовність депротонування; декілька прикладів цього наведено на рис. 6.10.



**Рис. 6.10**

Зображені закономірності (зокрема, схильність до першочергового депротонування за положенням, активованим одночасно двома DMG) є цілком очевидними; але слід враховувати, що за наявності значних стеричних ускладнень ці правила можуть порушуватись.

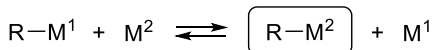
### 6.3. Добування металоорганічних сполук шляхом переметалювання

Вихідною сировиною для одержання металоорганічних сполук можуть бути інші металоорганічні сполуки. Такі процеси називають *переметалюванням* і класифікують за природою реагенту, виокремлюючи переметалювання, що відбувається при дії на металоорганічну похідну вільного металу, переметалювання за участю солей металів, а також реакції обміну металами між двома металоорганічними сполуками.

#### 6.3.1. Переметалювання за участю металів

Переметалювання за участю металів (схема 6.11) як метод синтезу ряду органічних похідних лужних та лужноземельних металів має велике історичне значення, хоча зараз на практиці використовується зрідка.

**Схема 6.11**



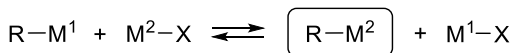
Для успішного здійснення цієї реакції  $M^2$  має знаходитися в ряду активності металів лівіше за  $M^1$ , і різниця має бути суттєвою.

Велика частка перетворень цього типу свого часу були проведені на основі органічних похідних Sn та Hg. Але навіть за оптимальних умов, реакція відбувається досить повільно, що, в сукупності з високою токсичністю органічних сполук Стануму та Меркурію, робить цей метод непридатним для широкого використання.

### 6.3.2. Переметалювання за участю солей металів

Переметалювання активних металоорганічних похідних (найчастіше, сполук Літію та Магнію) за участю солей металів по праву вважається найбільш загальним методом синтезу органічних похідних малоактивних металів та неметалів (схема 6.12).

Схема 6.12



На противагу переметалюванню дією металів, реакція літій- та магнійорганічних сполук із солями металів достатньо швидка. На практиці цільові металоорганічні похідні  $RM^2$  дуже часто генерують та використовують *in situ*; а у якості солей застосовують галогеніди, трифлати або алкоксиди. Ймовірно, єдиний помітний недолік цього методу стосується синтезу органічних похідних неметалів: при частковому заміщенні можуть утворюватися суміші продуктів.

Одним із важливих практичних аспектів переметалювання є генерування *in situ* органічних сполук Na, K, Cs, які називають "суперосолями".

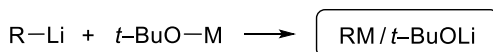
Вище вже згадувалось, що популярний та доступний металюючий агент – *n*-бутиллітій – далеко не найсильніша основа, особливо у малополярних середовищах, де ця похідна знаходиться у вигляді гексамеру. Сольватація катіону і зменшення ступеня агрегації, звісно, суттєво підвищує реакційну здатність (комбінація *n*-BuLi/TMEDA більш основна, ніж звичайний *n*-BuLi, рис. 6.11), але інколи й цього не достатньо. Набагато більшу реакційну здатність мають органічні похідні натрію та калію (рис. 6.11), але при одержанні та використанні таких сполук виникають серйозні труднощі, пов'язані саме з їхньою надмірною активністю, а також обмеженою розчинністю в органічних розчинниках.



**Рис. 6.11**

Саме тому натрієві, калієві та цезієві супероснови утворюють, додаючи до літійорганічної сполуки відповідний *трет*-бутоксид (схема 6.13).

**Схема 6.13**



Супероснова, отримана із  $n\text{-BuLi}$  (схема 6.13,  $\text{R} = n\text{-Bu}$ ), має назву "*основа Шльосера*"; хоча з часом цей термін стали застосовувати до сполук з іншими алкільними залишками.

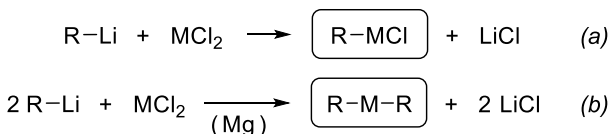
Цікаво, що основа Шльосера та її аналоги (рис. 6.12) помітно відрізняються від індивідуальної металоорганічної сполуки  $\text{RM}$  за властивостями.



**Рис. 6.12**

За допомогою переметалювання літійорганічних сполук відповідними хлоридами отримують моно- (схема 6.14a) та діалкільні (схема 6.14b) похідні цинку, кадмію та ртуті.

**Схема 6.14**



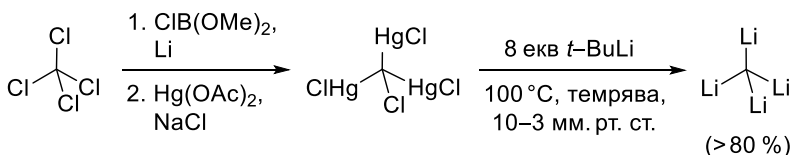
Цинкорганічні похідні часто генерують *in situ* із літій- та магнійорганічних сполук. Інколи синтез діалкілцинку відбувається в полікомпонентній суміші в присутності металічного магнію (такі перетворення пришвидшуються за допомогою ультразвуку); в такому випадку утворюються комплекси  $\text{R}_2\text{Zn}\cdot\text{MgCl}_2$ , які

за реакційною здатністю відрізняються від чистих сполук  $R_2Zn$ . Якщо на хлорид цинку подіяти надлишком літійорганічної похідної, можуть утворитися три- та тетраалкілцинкати.

Кадмійорганічні похідні термічно нестійкі, тому їх одержують *in situ*, переважно, у формі  $R_2Cd$ . Через високу токсичність кадмійорганічні сполуки в наш час майже витіснені із синтетичної практики купратами.

Меркурійорганічні сполуки можна отримати переметалюванням не лише літєвих похідних: препаративне значення мають синтези на основі магнійорганічних сполук, а також боранів з первинними алкільними й алкенільними залишками. Меркурійорганічні сполуки термічно та гідролітично стійкі, а їх синтетичний потенціал доволі значний. Як приклад, можна навести одержання унікальної речовини складу  $CLi_4$  (червона тверда речовина, неймовірно пірофорна), що було би неможливим без використання на одній зі стадій похідних Меркурію (схема 6.15).

Схема 6.15

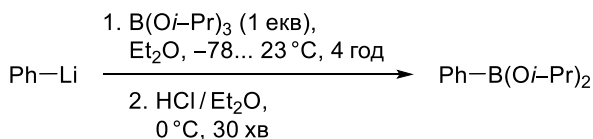


Незважаючи на такого типу перетворення, в сучасному органічному синтезі від використання меркурійорганічних сполук намагаються відмовитися через їх суттєвий недолік – дуже високу токсичність. Цей факт нами вже неодноразово згадувався, але не буде зайвим ще раз підкреслити, що при роботі із меркурійорганічними похідними звичайних заходів безпеки категорично недостатньо. Один із достовірно зафіксованих трагічних випадків трапився із американською дослідницею Карен Веттерган, яка у серпні 1996 р. отримала летальну дозу ртуті внаслідок потрапляння на латексну рукавичку декількох краплин  $\text{Me}_2\text{Hg}$ . У січні 1997 з'явилися явні симптоми отруєння важким металом (тремтіння пальців, невиразна мова); у лютому, незважаючи на активну хелатну терапію, настала кома. Померла К. Веттерган у червні 1997 р. Такі випадки, на щастя, поодинокі; утім кожен експериментатор повинен чітко розуміти: при роботі

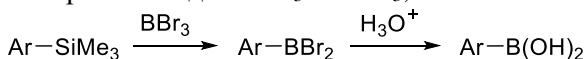
в лабораторії органічного синтезу може настати момент, коли лише один необережний рух вартуватиме життя.

Переметалювання солеподібними сполуками є важливим методом синтезу в індивідуальному стані та *in situ* тих органічних похідних Бору, які не вдається отримати гідроборуванням (зокрема, арильних, бензильних та алільних). Є декілька типів металоорганічних сполук, які можна використати для одержання органоборанів:

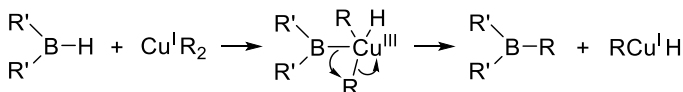
- літій- та магнійорганічні сполуки – при взаємодії з  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  та деякими іншими галогенідами бору, а також із естерами борної кислоти, наприклад,  $\text{B}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ ;



- станани та силани – за механізму електрофільного заміщення при взаємодії з  $\text{BCl}_3$  та  $\text{BBr}_3$ ;



- діалкілкупрати – в реакції із просторово утрудненими діалкілборанами (9-BBN, тексилборан тощо).



В літературі можна знайти відомості про синтез борорганічних сполук переметалюванням органічних похідних Меркурію, але зараз цей підхід не застосовується.

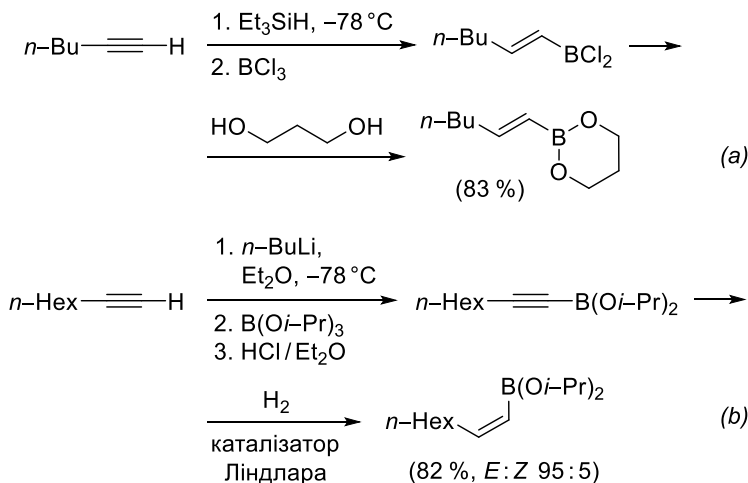
Не лише галогеніди Бору, але й естери боронових кислот легко гідролізують як у кислому, так і в лужному середовищі, часто вже при обробці реакційної суміші; таким чином, кінцевим продуктом буде боронова кислота. Виняток становлять похідні діолів – вони гідролізують повільніше.

Переметалювання може стати у нагоді при синтезі алкенілборонових кислот із заданою конфігурацією кратного зв'язку. Вихідними речовинами тут слугують термінальні алкіни. Приєднанням триалкілсилану до кратного зв'язку синтезують *транс*-



алкенілсилани; естери відповідних *транс*-алкенілборонових кислот утворюються після переметалювання дією  $\text{BCl}_3$  та обробки отриманих галогенідів спиртом (схема 6.16a). В деяких випадках кращі результати може давати саме цей метод, а не гідроборування алкінів.

Схема 6.16

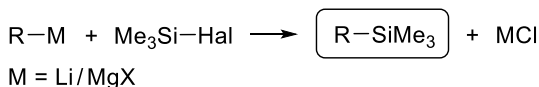


Переметалюванням ацетиленідів літію синтезують естери алкінілборонових кислот (схема 6.16b). Часткове гідрування потрійного зв'язку приводить до утворення похідних *цис*-алкенілборонових кислот лише з незначною домішкою *транс*-ізомеру.

Похідні триалкілалюмінію можуть бути легко отримані в реакції між  $\text{RLi}$  та  $\text{AlCl}_3$ , а найпростіші з них – навіть виділені та очищені звичайною перегонкою. Продукти часткового заміщення складу  $\text{R}_2\text{AlX}$  та  $\text{RAlX}_2$  переважно синтезують внаслідок обмінного процесу між  $\text{R}_3\text{Al}$  та  $\text{AlX}_3$  (або  $\text{ZnX}_2$ ). При дії на  $\text{R}_3\text{Al}$  спиртів ( $\text{R}'\text{OH}$ ) утворюються алкоксиалкільні похідні  $\text{R}_2\text{AlOR}'$  та  $\text{RAl}(\text{OR}')_2$ .

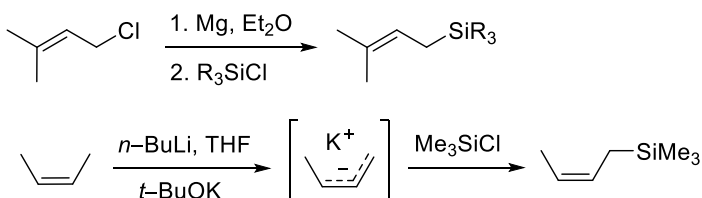
Основні реагенти переметалювання сполуками Силіцію –  $\text{SiCl}_4$  та  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ . У якості вихідних металоорганічних сполук використовують найчастіше літєві чи магнієві похідні.

Схема 6.17



Реакцію можна зобразити загальною схемою 6.17; підхід має широке застосування для одержання алільних похідних; в окремих випадках навіть вдається здійснити переметалювання селективно без алільного перегрупування (схема 6.18).

Схема 6.18

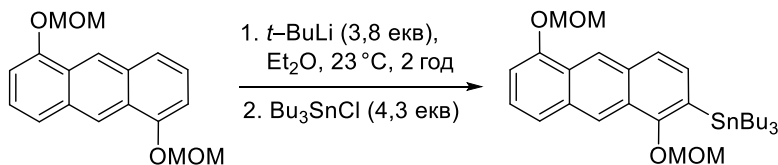


Потрібно уточнити, що наведений тут метод синтезу аліліланів є лише одним із можливих; інші варіанти ґрунтуються на використанні  $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Cl}$  та реакцій олефінування (див. нижче реакцію Петерсена, розділ 14.3).

Для одержання органічних похідних Стануму можна використати переметалювання: частіше – магнійорганічних похідних складу  $\text{RMgX}$ , рідше – похідних алюмінію  $\text{R}_3\text{Al}$ ; у випадку малоактивних субстратів непоганих результатів можна досягти переметалюванням утворених *in situ* натрієвих похідних. Для Стануму стабільними і синтетично значимими будуть усі типи похідних – від моно- до тетразаміщених. Селективно отримати моно-, ди- та тризаміщені станани можна, використавши обмінний процес між  $\text{R}_4\text{Sn}$  та  $\text{SnCl}_4$  у потрібних співвідношеннях (реакція Кочешкова).

У лабораторних процесах часто фігурують стануморганічні похідні, отримані переметалюванням магній- та літійорганічних сполук за допомогою комерційно доступного  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ . Зокрема, це перетворення є основним методом синтезу арилстананів із генерованих шляхом *орто*-металювання *in situ* літійорганічних похідних (схема 6.19).

Схема 6.19

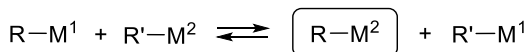


Реакції цього типу були здійснені на основі багатьох магній- (RMgX) та літійорганічних (RLi) сполук. Але потрібно мати на увазі, що утворення повністю заміщених змішаних органічних похідних полівалентних металів та металоїдів (Бору, Силіцію, Стануму тощо) має сенс, коли один із замісників суттєво відрізняється за активністю від усіх інших, і подальші перетворення відбуватимуться селективно за участю саме цього замісника. Тому металоорганічні сполуки, наприклад, із кількома різними, але близькими за характеристиками, алкільними замісниками не мають препаративного значення.

### 6.3.3. Переметалювання за участю металоорганічних сполук

Переметалювання металоорганічних сполук за участю інших металоорганічних похідних (схема 6.20) має ряд переваг порівняно із переметалюванням за участю солей. По-перше, реакція за участю металоорганічних сполук значно швидша за обмін галогену на метал; по-друге – в реакційній суміші відсутні молекули типу RX з електрофільним атомом Карбону (ці сполуки утворюються у випадку синтезу металоорганічних сполук обмінном галогену на метал, див підрозділ 6.4, і можуть спричиняюти побічні реакції за типом Вюрца).

Схема 6.20

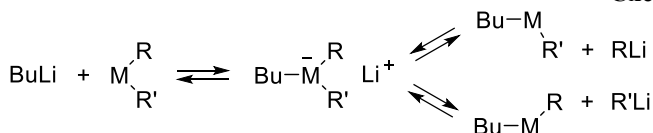


В реакції між двома металоорганічними сполуками рівновага встановлюється таким чином, що більш активний метал зв'язується з менш активним карбаніоном. При переметалюванні за участю металоорганічних сполук конфігурація реакційного центру

зберігається. Застосовують це перетворення для синтезу деяких типів сполук літію та магнію, рідше – цинку.

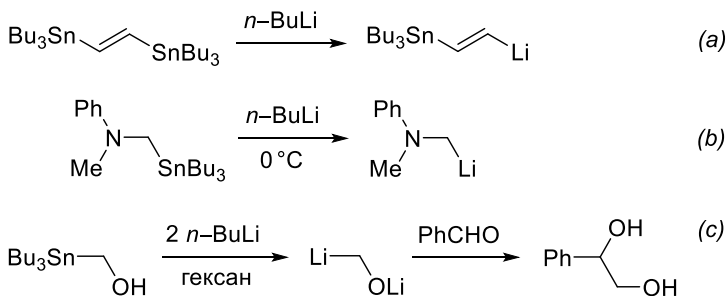
Механізм цієї реакції показано на схемі 6.21 на прикладі бутиллітію та деякого менш активного, ніж літій, двовалентного металу. Очевидно, щоб уникнути утворення суміші кількох літійорганічних сполук, органічні залишки при менш активному металі мають бути або однаковими, або сильно відрізнятись за активністю.

Схема 6.21



Насправді цей підхід використовується не надто часто, оскільки більшість вихідних сполук, що є комбінацією малоактивного карбаніону та малоактивного металу, якраз доводиться добувати переметалюванням. Тим не менш, певне препаративне значення цей метод знайшов у синтезі незвичних літєвих похідних. Так, шляхом переметалювання стануморганічних сполук були отримані синтетичний еквівалент вініл-1,2-діаніону (схема 6.22a), а також амінометильні (схема 6.22b) та гідроксиметильні похідні Літію (схема 6.22c). Зображені на схемі 6.22 вихідні стануморганічні реагенти можуть бути утворені шляхом приєднання сполук Стануму до кратних зв'язків.

Схема 6.22

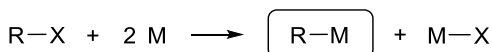


## 6.4. Добування металоорганічних сполук заміною галогенів чи інших груп на метал

### 6.4.1. Відновлення металом

"Прямий" синтез металоорганічних сполук шляхом відновленням галогенідів металами (схема 6.23) є основним методом добування низки металоорганічних сполук у промисловості.

Схема 6.23



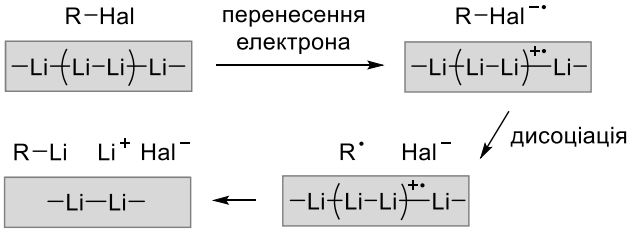
Крім "класичних" похідних Літію і Магнію, так можна синтезувати органічні сполуки Цинку, Стануму та Силіцію, хоча перетворення за участю малоактивних (псевдо)металів потребують досить жорстких умов: температури в діапазоні 250–550 °С та присутності каталізаторів (наприклад, С-Cu). В будь-якому випадку, процес має гетерогенний характер, тому відбувається порівняно повільно і сильно залежить від активності поверхні металу. В деяких випадках реакцію вдається прискорити ультразвуком.

Реакційна здатність галогенідів зростає в ряду  $\text{F} \ll \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ ; але в цьому ж ряду зростає також швидкість основного побічного процесу – реакції Вюрца, а також реакції елімінування, тому вибір більш активного галогеніду не обов'язково приведе до збільшення виходу цільового продукту. Окрім галогенідів, іноді використовують етери чи тіоетери (X на схемі 6.23, відповідно, – OR чи SR).

У сучасній лабораторній практиці це перетворення застосовують головним чином для синтезу тих реактивів Грін'єра, які не є комерційно доступними. Уточнимо, що зараз комерційними організаціями пропонується досить великий перелік магній- та літійорганічних сполук середньої вартості.

Як і багато інших перетворень за участю вільних металів, "прямий" синтез металоорганічних сполук із галогенідів починається із перенесення електрону з поверхні металу на галогенід, і після дисоціації останнього на органічний радикал та галогенід-аніон відбувається зв'язування з атомами металу (схема 6.24, на прикладі утворення літійорганічних сполук).

Схема 6.24



Для одержання за цим методом похідних літію оптимальним буде використання хлоридів, інколи – бромідів (фактично, єдиним застосовним йодидом є MeI). Бензильні та алільні галогеніди внаслідок підвищеної реакційної здатності в цій реакції очікувано дають низку побічних продуктів, тому синтез відповідних літєвих похідних краще проводити на основі етерів або тіоестерів. При цьому літій вносять у невеликому надлишку, за необхідності – із додаванням 0,5–2% натрію для активації. Утворення літійорганічних сполук обов'язково потребує атмосфери аргону; у якості розчинників частіше застосовують вуглеводні, оскільки із естерами літійорганічні похідні, хоча й повільно, але все ж взаємодіють. Як виняток, через низьку розчинність в вуглеводнях феніл- та метиллітій доводиться синтезувати у розчині діетилового етеру.

Взаємодія 1-хлоро(бромо)бутану із металічним літєм є основним промисловим методом синтезу *n*-бутиллітію. Цей важливий для сучасного органічного синтезу реагент складає основну частку із близько 1800 тонн річного світового виробництва літійорганічних сполук. Найбільш популярною комерційною формою випуску органічних похідних літію є розчини визначеної концентрації у вуглеводнях. Наприклад, можна придбати 1,6 М, 2,5 М або 10 М розчин *n*-BuLi в гексані. Зберігати такі розчини потрібно при температурі 4 °С і, по можливості, нетривалий час; у нормі ці розчини прозорі, злегка жовтуваті, але при тривалому зберіганні з'являється білий осад LiH.

В середньому менш активні, ніж літєві, органічні похідні магнію або *реактиви Грін'єра* (RMgHal) отримують у розчині діетилового етеру (інколи – THF) зі стехіометричної кількості маг-

нію, а використання інертної атмосфери є хоча й бажаним, але необов'язковим. У більшості випадків магній у вигляді ошурок реагує достатньо швидко, але для менш активних субстратів можна застосувати магнієвий пил, а також магній Ріке (високоактивна дрібнодисперсна форма магнію, яку отримують відновленням хлориду магнію металічним натрієм чи калієм). Так званий "Grignard grade Mg" містить 1–2 % натрію та калію. Для синтезу алкілмагнієвих похідних застосовують відповідні хлориди та броміди, для арилмагнієвих – броміди та йодиди (арилхлориди із магнієм у діетиловому етері майже не реагують). Діетиловий етер як розчинник не підходить також для утворення магнійорганічних похідних із малоактивних алкєнільних субстратів: це перетворення відбувається лише в THF (більша сольватуєча здатність та вища температура кипіння). Вінілмагнійгалогеніди називають *реагентами Нормана*, а процес їх утворення у THF – *реакцією Нормана*. На практиці реакція між галогенідом та металічним магнієм завжди має певний індукційний період, інколи досить тривалий. Для ініціювання процесу застосовують активацію: йодом або  $\text{HgCl}_2$  (сприяють утворенню радикалів  $\text{MgHal}\cdot$ , які прискорюють гомолітичний розрив зв'язку  $\text{R}-\text{Hal}$ ), а також активними алкілгалогенідами на зразок  $\text{MeI}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$  ("*реакція з супроводом*").

Відновлення галогенідів магнієм є основним промисловим методом добування магнійорганічних сполук. Їх комерційна форма – розчини у THF або у  $\text{Et}_2\text{O}$ , а також розчини із концентрацією меншою, ніж 3 М, у суміші THF – толуєн. Зберігати готові розчини магнійорганічних сполук краще за температури, близької до кімнатної, у діапазоні 15–30 °С; оскільки за низьких температур магнійорганічна похідна може випадати в осад, що помітно зменшує її концентрацію у розчині та робить неможливим точне дозування.

Отримати *цинкорганічні похідні* безпосередньо дією металу можна із активних йодидів або алкілбромідів; і лише в окремих випадках у цьому перетворенні вдається задіяти хлориди або естери сульфокислот (за наявності поряд із реакційним центром активуючої електроноакцепторної групи). Основна перевага органічних сполук цинку перед значно активнішими похід-

ними магнію та літію – допустимість наявності в субстраті цілої низки функціональних груп. Деталі одержання та використання цинкорганічних сполук буде викладено нижче у розділі 9.4.

Як вже було згадано, багато із літієвих та магнієвих похідних зараз є комерційно доступними. Так, у промислових масштабах виробляється метиллітій (зокрема дейтерований), а також етилта ізопропіллітій; всі ізомери бутиллітію; *n*-гексил- та 2-етилгексиллітій; триметилсилілметиллітій; ароматичні похідні – феніл- та 2-тієніллітій; декілька похідних алкінів – ацетиленід (у вигляді еп-комплексу), феніл- та триметилсилілацетиленід; а також циклопентадієніллітій – важливий реагент для синтезу інших циклопентадієнільних комплексів.

Похідні магнію менш активні та більш стабільні, отже, затрати на їх зберігання і транспортування будуть меншими; як наслідок, промисловою випускається більше 150 різних магнійорганічних сполук, які реалізуються, звісно, у вигляді розчинів у етерах. Зокрема, комерційно доступними є практично всі алкілмагнійгалогеніди із кількістю атомів Карбону в органічному радикалі 1–5 та циклопропіл(пентил/гексил)магнійгалогеніди; етинілмагнійхлорид у вигляді 0,5 М розчину в THF; вініл-, аліл- та метилалілмагнійгалогеніди; великий перелік різноманітних арилмагнійгалогенідів; *bis*-пенталениленмагній; а також деякі функціоналізовані похідні (рис. 6.13).

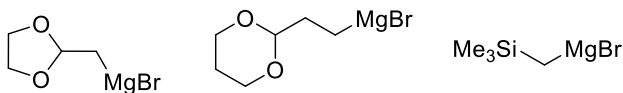


Рис. 6.13

#### 6.4.2. Відновлення за участю солей аніон-радикалів

Відновлення за участю солей, переважно, літієвих, аніон-радикалів (схема 6.25, аніон-радикал позначено "А") відбувається в гомогенному середовищі, отже, – швидше та селективніше за аналогічні реакції з вільним металом. У якості вихідних речовин можуть бути використані доступні галогеніди, але ефективними будуть також і тіоетери (завдяки здатності Сульфуру стабілізувати аніон-радикальні центри).



Схема 6.25



Є ряд порівняно стабільних і доступних аніон-радикалів літію (рис. 6.14), хоча такі реагенти можна генерувати *in situ*, у тому числі в каталітичних кількостях.

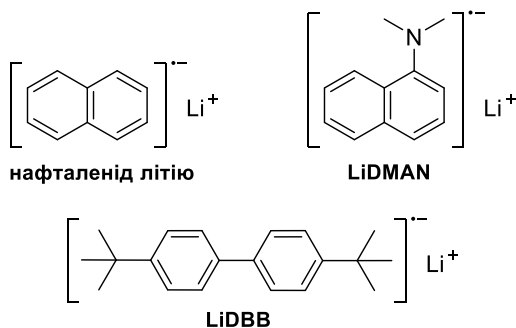


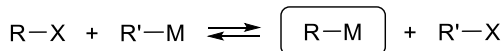
Рис. 6.14

Отримані за цим методом літійорганічні похідні на практиці часто використовують для синтезу інших металоорганічних сполук, зокрема, магнієвих, шляхом переметалювання.

### 6.4.3. Обмін галогену за участю металоорганічних сполук

Важливим методом синтезу металоорганічних сполук достатньо активних металів є взаємодія галогеніду з іншою металоорганічною сполукою (схема 6.26). Реакція проходить у напрямку утворення металоорганічної похідної більш стабільного карбаіону.

Схема 6.26



Уже неодноразово було вказано, що багато літійорганічних сполук порівняно простої будови є комерційно доступними реагентами. Тому не дивно, що в лабораторії літійорганічні похідні із галогенідів часто синтезують за допомогою вже наявних літі-

йорганічних сполук. Найчастіше для цієї реакції використовують *n*- та *трет*-бутиллітій в розчині THF або суміші пентан – діетиловий етер в діапазоні температур від  $-100$  до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Для успішного перетворення потрібно 1 екв *n*-бутиллітію (виділяється бутилгалогенід), а *трет*-бутиллітію знадобиться 2 екв, оскільки утворений *трет*-бутилгалогенід реагує із металоорганічними сполуками, даючи продукт елімінування.

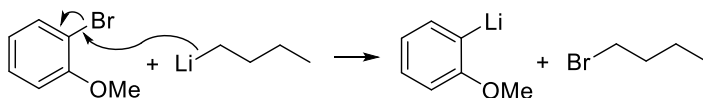
Реакція обміну між галогенідом та металоорганічною сполукою носить оборотний характер, але рівновага встановлюється дуже швидко, зсуваючись у напрямку металоорганічної похідної, якій відповідає більш стабільний карбаніон. Швидкість цього процесу при низькій температурі може бути більшою за швидкість приєднання або переносу протону.

Оптимальними субстратами є арил-, алкенил-, циклопропілгалогеніди (тобто ті, що дають менш реакційноздатні літієві похідні); отримати таким чином алкіллітієві похідні можна за наявності внутрішнього електрофілу або дією *трет*-бутиллітію. Конфігурація алкенильних та циклопропільних субстратів зберігається. Реакційна здатність галогенідів швидко спадає в ряду  $\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl}$  (можна вважати, що хлоропохідні майже не реагують).

Було запропоновано декілька варіантів механізму обміну галогену на метал при дії металоорганічної сполуки: звичайний  $\text{S}_{\text{N}}2$ -механізм (схема 6.27а, на прикладі *орто*-броманізола та *n*-бутиллітію), приєднання до атому Бром у бутил-аніону з наступним відщепленням арильного залишку (схема 6.27b), або ж радикальний механізм, який включає стадію перенесення електрону (схема 6.27c). Експериментально було доведено, що звичайний  $\text{S}_{\text{N}}2$ -механізм у цьому випадку не реалізується; від чотирицентрового механізму також довелося відмовитись.

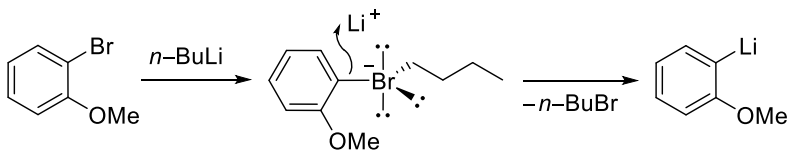
Схема 6.27

(а)  $\text{S}_{\text{N}}2$ :

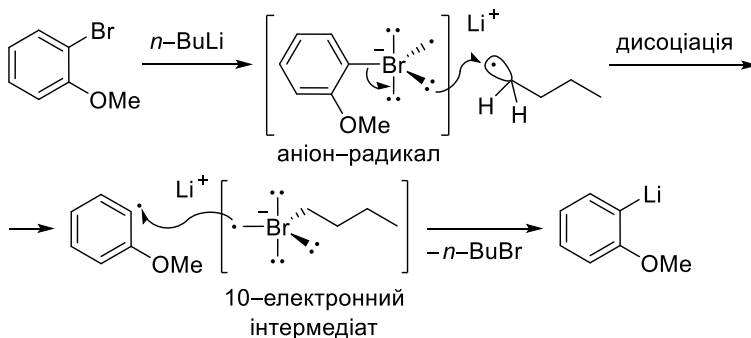


**Схема 6.27** (закінчення)

(b) приєднання – відщеплення ("ат"-механізм):



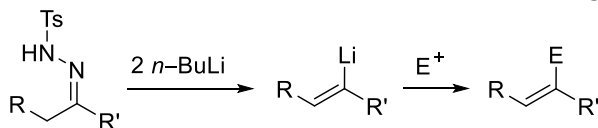
(c) перенесення електрона:



Вважається, що для більшості арилбромідів та йодидів реалізується нуклеофільний механізм з утворенням ат-комплексу (схема 6.27b), те ж стосується первинних алкілїодидів; вторинні алкілїодиди можуть реагувати і за нуклеофільним механізмом через ат-комплекс (схема 6.27b), і за радикальним (схема 6.27c), часто механізм носить змішаний характер; для алкілбромідів визнаним вважається радикальний механізм (схема 6.27c).

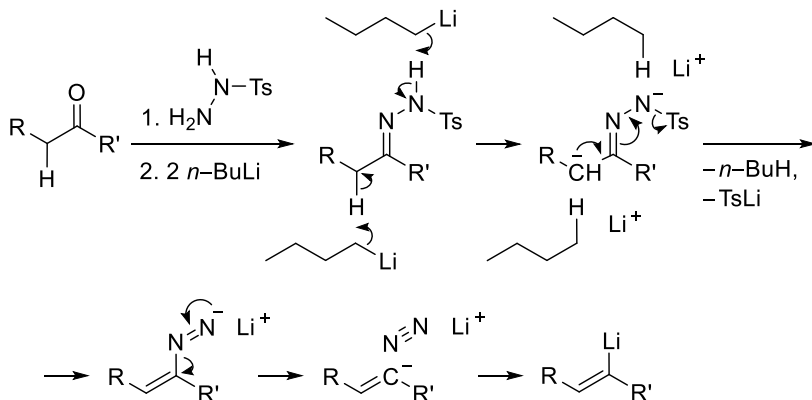
До категорії обмінних процесів за участю металоорганічних сполук можна віднести утворення алкенїллітєвих похідних за реакцією Шаніро. Відбувається це перетворення при дії 2 екв літїйорганічної сполуки на тозилгідразони кетонів із рухливими протонами в  $\alpha$ -положенні (схема 6.28), а утворені літєві похідні можуть бути одразу введені в реакцію з електрофільними агентами.

**Схема 6.28**



"Відхідною групою" в цій реакції формально є молекула азоту. На схемі 6.29 наведено постадійний механізм перетворення метиленактивного кетону на похідну алкеніллїтію.

Схема 6.29



Для обміну галогену на магній досить часто використовують ізопропілмагнійхлорид або бромід; реакція відбувається в розчині THF (рідше – діетилового етеру) та досить легко – достатньо одного еквіваленту реагенту та температури від низької до кімнатної ( $-40 \dots 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Вступають в цю реакцію найкраще алкілоїди, броміди реагують повільніше, а алкілхлориди в більшості своїй інертні. Швидкість обміну галогенів на магнійгалогенід прискорюється за наявності електроноакцепторних груп або груп із здатністю до *орто*-хелатування.

Особливо цінним аспектом цього методу одержання магнійораганічних похідних є той факт, що з  $i\text{-PrMgCl/Brg}$  за температури нижчої  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  можуть реагувати лише сильні електрофіли на зразок альдегідів або кетонів. Отже, синтезовані таким чином магнійораганічні сполуки можуть містити нітрильну, естерну, нітро-, іміно- та амідінову групи, а також фрагменти бензилхлориду, вторинного тозилату, третинного аміду, депротонованого ароматичного аміну та гетероароматичні цикли.

Хоча алкенілоїди також можуть бути субстратами у цьому перетворенні, висока температура та тривалий час реакції суттєво звужує коло толерованих функціональних груп. Але у

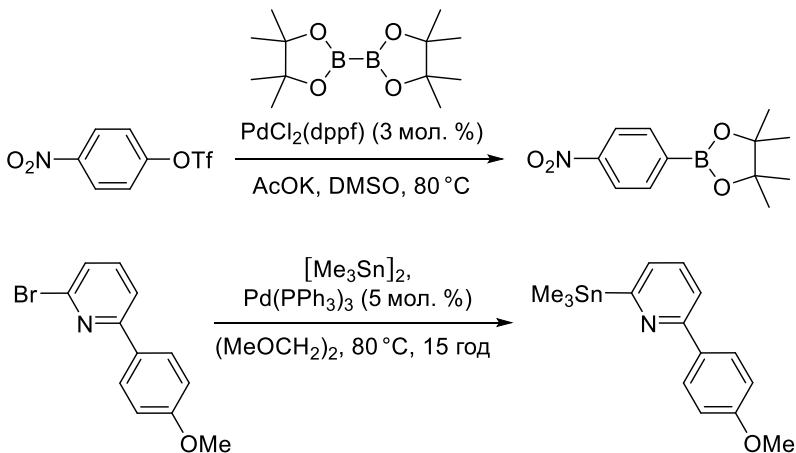
випадку алкенільних субстратів ситуацію може покращити додавання до *i*-PrMgCl/Br еквівалентних кількостей LiCl або двох еквівалентів *n*-BuLi.

У виняткових випадках, коли активність *i*-PrMgCl/Br виявляється зависокою, застосовують PhMgBr/I.

Для синтезу цинкорганічних похідних за цим методом найбільш поширений реагент – діетилцинк.

Особливістю одержання похідних Бору та Стануму із (псевдо)галогенідів та відповідних (псевдо)металоорганічних сполук є використання реагентів, молекула яких містить зв'язок М–М (схема 6.30). Боровмісні реагенти цього типу є комерційно доступними, як і гексаметил- чи гексабутилдистанан. Механізм цього перетворення аналогічний паладій-каталізованим реакціям сполучення, про які мова йтиме в розділі 8, а власне метод значно м'якший, ніж синтези за участю літійорганічних похідних, і толерантний до багатьох функціональних груп.

Схема 6.30



Утворення бороорганічних похідних із насичених аліфатичних субстратів в останніх роботах часто активують солями Курпруму (I) на кшталт CuBr або його трифенілфосфінового комплексу у присутності сильних основ типу *t*-BuOLi.

До цієї групи реакцій можна віднести синтези стануморганічних сполук на основі похідних станіллїтію. Останні є фактично сильними  $Sn$ -нуклеофілами та утворюються при додаванні LDA до  $R_3SnH$  або із  $(R_3Sn)_2$  та алкіллітію.

При перетворенні їх на боро- та стануморганічні похідні ароматичні (псевдо)галогеніди реагують за механізмом типу  $S_{RN}1$ , алкільні – типу  $S_N2$ , алільні та пропаргільні – типу  $S_N2'$ . Утворення боро- та стануморганічних похідних із алкільних, алільних і пропаргільних субстратів подекуди активують солями Купруму (I) (див. також розділ 7.6). Для синтезу алкенільних похідних Бору та Стануму використовують отримані із енолятів трифлати. Боро- та стануморганічні сполуки можна використати в реакціях приєднання до карбонільної групи чи імінієвих солей, отримуючи таким чином металоорганічні похідні з алкокси- чи аміногрупами в  $\alpha$ -положенні.

## **6.5. Добування металоорганічних сполук шляхом приєднання до кратних зв'язків**

Стосовно сильних нуклеофілів – активних металів, гідридів та металоорганічних сполук багато із речовин з кратними зв'язками поведуть себе як електрофіли, зазнаючи нуклеофільного приєднання металовмісного агенту.

Вірогідно, найбільше препаративне значення має приєднання до кратних зв'язків гідридів (псевдо)металів, до якого також застосовують термін "*гідрометалювання*"; деякі із перетворень цього типу ми вже згадували в контексті гідроборювання (розділ 2). Приєднання металоорганічних сполук – "*карбометалювання*" – поки що використовують не так часто, хоча здобутки останніх десятиліть дають підстави розраховувати на подальший розвиток цієї області металоорганічної хімії. Відновлення кратних зв'язків металами, що фактично відбувається як послідовне приєднання атомів металу та Гідрогену, не є універсальним методом, і сфера його застосування досить вузька; тим не менш, деякі перетворення цієї групи відіграють важливу роль в сучасному органічному синтезі. Нижче ми почергово розглянемо всі три типи приєднання.

### 6.5.1. Відновлення металом

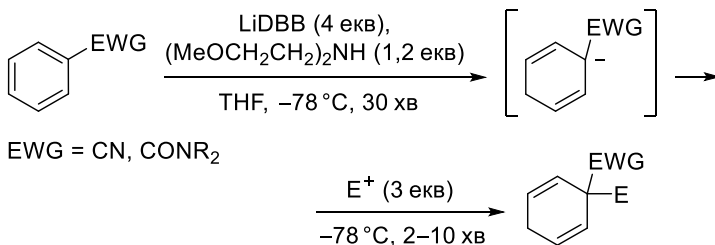
До цієї групи перетворень належить, головним чином, відновлення в умовах реакції Берча та її модифікацій. Фактично, в даному випадку не передбачається виділення металоорганічної похідної: вона, щойно утворившись, приєднує наявний в реакційній суміші електрофіл.

Для відновлення кратних зв'язків застосовують переважно лужні метали – літій, натрій та калій, дуже рідко – магній; у якості розчинників, окрім нейтральних на зразок ТНФ, використовують рідкий аміак (реакція відбувається за низьких температур) або етиламін. Під час реакції спостерігається утворення аніон-радикалів.

За цією схемою відбувається відновлення за Берчем бензенного циклу до 1,4-циклогексадієну та відновлення кратного зв'язку  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук (в останньому випадку продуктом відновлення буде енолят-аніон). Також у цих умовах зазнають відновлення неароматичні циклічні полієни, наприклад, циклооктатетраєн, що відновлюється до ароматичного діаніону.

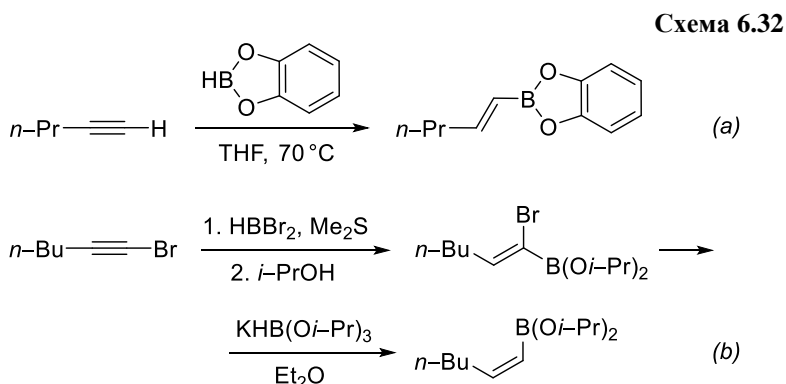
Аналогічних результатів можна досягти, використавши як відновник попередньо приготований LiDBB (рис. 6.14); утворюють цю літєву сіль аніон-радикалу витримкою протягом 0,5–2 год рівних кількостей літію та 4,4'-ди-*трет*-бутилбіфенілу. За цим методом, завдяки приєднанню електрофілів до продукту відновлення, на основі бензонітрилу та бензамідів було синтезовано 3,3-дизаміщені похідні 1,4-циклогексадієну (схема 6.31).

Схема 6.31



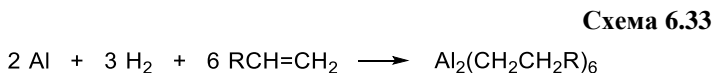
### 6.5.2. Приєднання гідридів (псевдо)металів

Оскільки різноманітні варіації *гідроборювання* кратних зв'язків було детально розглянуто у розділі 2, тут ми обмежимося кількома прикладами, що стосуються способів направленного синтезу естерів монозаміщених *транс*- і *цис*-алкенілборонових кислот (схема 6.32а та 6.32б, відповідно) – важливих реагентів для паладій-каталізованих реакцій крос-сполучення.



Слід також згадати про зовсім новий метод формального гідроборювання термінальних алкінів за правилом Марковнікова з утворенням 1,1-дизаміщених алкенілборонатів дією біс(пінаколато)диборану у присутності фосфінових комплексів Купруму (I) та *трет*-бутилату натрію.

Гідроалюмінівання в великих масштабах здійснюється в промисловості. Щоправда, для промислового синтезу застосовують не сам гідрид алюмінію, а окремо водень і металічний алюміній (схема 6.33); нагадаємо, що, як і у випадку боранів, формулу багатьох алюмінієвих похідних коректніше записувати у вигляді димеру.



Реакція гідроалюмінівання – оборотна, при нагріванні похідні алюмінію із трьома розгалуженими алкільними залишками



схильні до розкладу із виділенням алкену; саме за таким методом синтезують DIBAL (схема 6.34).

Схема 6.34



В лабораторії для *гідроалюмінівання* переважно застосовують  $\text{R}_2\text{AlH}$  (зокрема, DIBAL, у розчинах вуглеводнів) та  $\text{LiAlH}_4$  (у розчинах етерів). Найчастіше органічні похідні алюмінію генерують *in situ*; це – дуже пірофорні сполуки, тому будь-які операції з ними можна здійснювати лише в інертній атмосфері.

Приєднання гідридів алюмінію до зв'язку  $\text{C}=\text{C}$  є оборотним і відбувається за досить жорстких умов, оскільки алкени малоактивні в цій реакції. Найкращі результати дають похідні із термінальним розташуванням кратного зв'язку; також позитивним буде застосування каталізаторів –  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2$ .

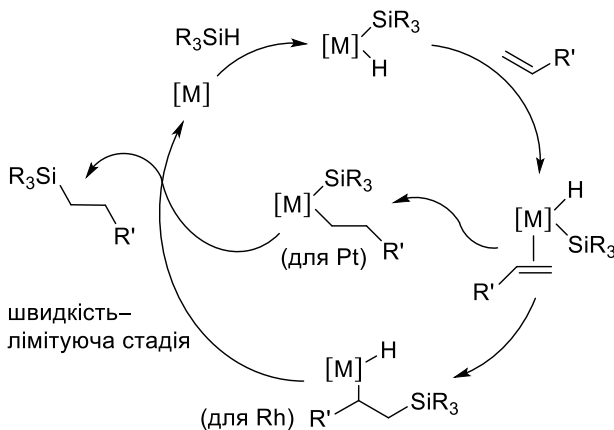
Алкени стосовно гідридів алюмінію більш реакційноздатні, і утворення алкенільних похідних алюмінію відбувається порівняно легко. Особливо цінною є можливість цілеспрямовано отримувати похідні із різною конфігурацією подвійного зв'язку: взаємодія алкінів із діізобутилалюмогідридом має характер *син*-приєднання, а з алюмогідридом літію – *анти*-приєднання. Деякі труднощі може становити приєднання до термінальних алкінів з підвищеною  $\text{CN}$ -кислотністю, але цю проблему вдається подолати, застосовуючи в якості вихідного реагенту силільну похідну алкіну.

Відомо багато різноманітних агентів *гідросилілювання* алкенів:  $\text{SiHCl}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{Me}_2\text{SiHCl}$ ,  $(\text{EtO})_3\text{SiH}$  тощо. Приєднання цих реагентів до кратних зв'язків, як і боранів, відбувається проти правила Марковникова як *син*-приєднання. Силани недостатньо активні для безпосереднього приєднання до кратних зв'язків, тому для цієї реакції необхідний каталіз  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$  та іншими комплексами Pt, Pd, Ru, Rh (у тому числі фосфіновими). В подальшому продукти гідросилілювання можуть бути перетворені, наприклад, дією окисників на спирти зі збереженням конфігурації.

Механізм цього перетворення було запропоновано Чалком і Хародом у двох варіантах – початковому, який реалізується, наприклад, для Pt (до алкену приєднується спочатку атом Гідрогену,

потім – силільний залишок), та модифікованому, більш доречному, зокрема, для Rh (приєднується спочатку силільний залишок, потім – H). У будь-якому випадку, швидкість-лімітуючою стадією є відновне елімінування продукту (схема 6.35).

Схема 6.35



Для енантіоселективного гідросилілювання використовують алілпаладійхлорид ( $\text{Pd}_2(\text{Allyl})_2\text{Cl}_2$ ) та один із каталізаторів групи X-MOP – похідні 2-дифеніл-фосфаніл-1,1'-бінафтилу з різними за характером замісниками в положенні 2'; наприклад, на рис. 6.15 зображено варіант із метоксигрупою.

При гідросилілюванні термінальних алкінів залежно від умов і характеру субстрату можна отримати всі три типи ізомерних алкенилсиланів (схема 6.36): продукт *син*-приєднання, *анти*-приєднання та 1,1-дизаміщений алкен, в якому силільний залишок розташовується біля заміщеного атому Карбону. Умови перетворень наведено на схемі.

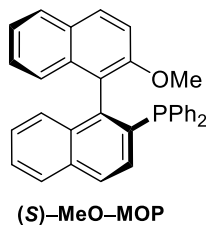
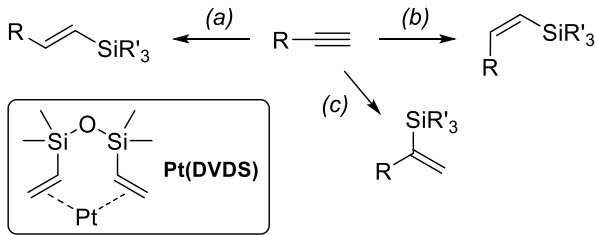


Рис. 6.15

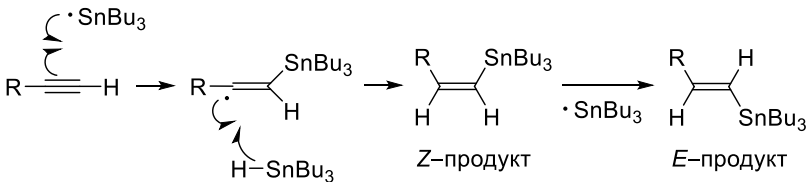
Схема 6.36



- (a) *цис*-гідросиліювання:  $[\text{HMe}_2\text{Si}]_2\text{O}$ ,  $t\text{-Bu}_3\text{P}$ , Pt(DVDS) та інші комплекси Pt  
 (b) *транс*-гідросиліювання:  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{SiH}$  або  $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ ,  $(\text{Cp})\text{Ru}(\text{MeCN})_3\text{PF}_6$  та інші комплекси Ru, Rh  
 (c) "внутрішнє" гідросиліювання: за умови координації з групами OH та OR

Гідростанування алкенів та алкінів може бути реалізоване у декількох варіантах. Більш класичний процес – радикальний, тому пришвидшується при додаванні радикальних ініціаторів (найчастіше, AIBN) та за наявності в субстраті замісників, що стабілізують радикали. Найбільш популярним агентом гідростанування, з огляду на його доступність, є  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Приєднання стананів до алкенів відбувається проти правила Марковникова; у випадку алкінів станільний залишок також приєднується до менш просторово утрудненого атому, утворюючи головним чином продукт *син*-приєднання: хоча спочатку утворюється *Z*-ізомер, в умовах реакції під впливом вільних радикалів він зазнає ізомеризації у більш термодинамічно вигідний алкен із *E*-конфігурацією (схема 6.37).

Схема 6.37



Окрім радикальних ініціаторів, для каталізу гідростанування використовують також сполуки Паладію ( $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  тощо). Така методика дозволяє задіяти субстрати із групами  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{NR}_2$  та деякими іншими і загалом вирізняється більшою регіоселективністю стосовно як електронних, так і стеричних факторів. Унаслідок паладій-каталізованого гідростанування утворюються виключно продукти *син*-приєднання.

Отримати продукт *анти*-приєднання при гідростануванні також можливо: для цього потрібно додати каталітичну кількість  $\text{ZrCl}_4$  (схема 6.38).

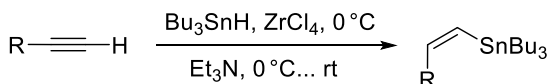


Схема 6.38

Серед вищеперелічених способів гідрометалювання вигідно вирізняється *гідроцирконування*. Ця методологія використовується в сучасному органічному синтезі все частіше, не в останню чергу завдяки тому, що цирконійорганічні сполуки – нетоксичні. Перелік застосованих у цій реакції гідридів Цирконію фактично обмежується *реагентом Шварца* – дициклопентадієнільною похідною, яку синтезують частковим відновленням відповідного хлориду (схема 6.39) дією 0,25 екв  $\text{LiAlH}_4$ , а також більш м'яких та селективних відновників –  $\text{DIBAL}$ ,  $\text{Red-Al}$ ,  $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$  тощо.

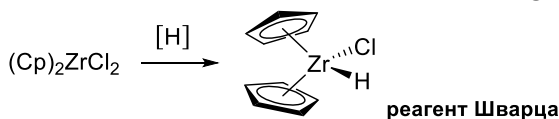


Схема 6.39

Взаємодіючи з алкенами й алкінами, реагент Шварца дає продукти *син*-приєднання, до того ж невеликий надлишок реагенту підвищує регіоселективність гідроцирконування. Цей реагент досить об'ємний, тому не дивно, що найкращих результатів можна досягти при гідроцирконуванні термінальних алкінів та монозаміщених алкенів (рис. 6.16).

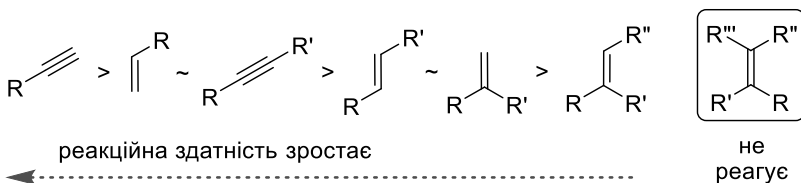
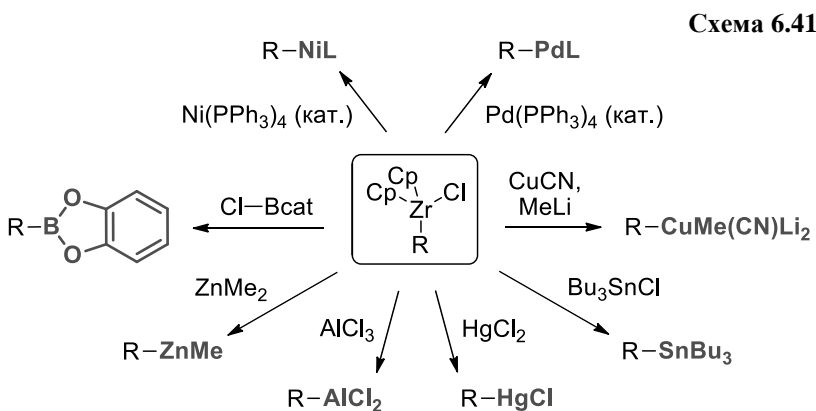
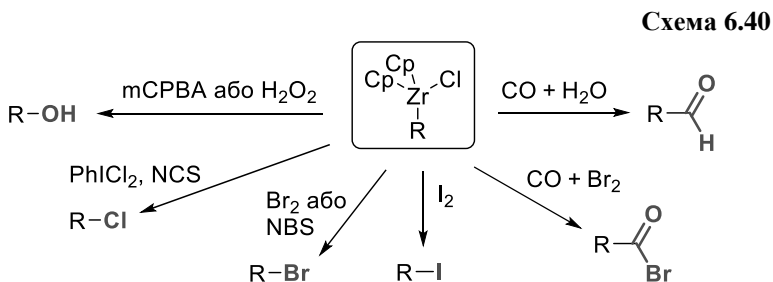


Рис. 6.16

Приєднання до тризаміщених алкенів можливе лише у випадку наявності мінімум одного замісника маленького розміру, а тетразаміщені алкени не реагують (рис. 6.16).

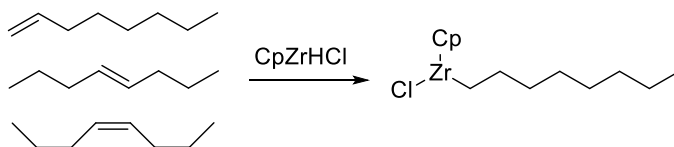
Отримані шляхом гідроцирконування похідні мають посередню стабільність, і зазвичай їх використовують *in situ*, одразу залучаючи в реакцію з електрофілом (схема 6.40).



Перелік електрофілів, здатних ефективно реагувати із цирконійорганічними сполуками, не надто великий; значно більше препаративне значення мають процеси переметалювання цирконієвих похідних (схема 6.41).

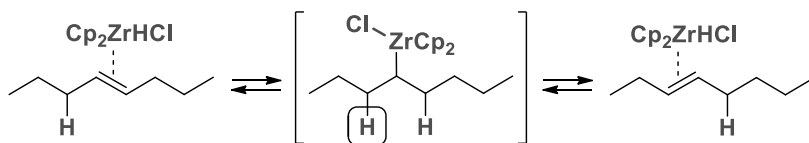
Великий об'єм агенту гідроцирконування спричиняє ще один цікавий ефект: при гідроцирконуванні нетермінальних алкенів може відбутися "переміщення" кратного зв'язку, внаслідок чого утвориться найменш просторово утруднена цирконієва похідна. Наприклад, продукти гідроцирконування (в умовах термодинамічного контролю) ізомерних октенів будуть ідентичними – цирконійорганічні сполуки з *n*-октильним замісником (схема 6.42).

Схема 6.42

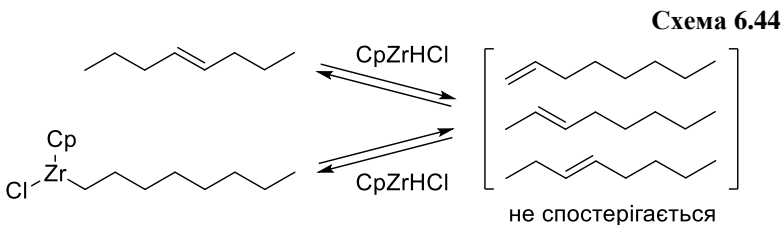


Причиною цього перетворення, за більш визнаною версією, є рівновага між  $\sigma$ -комплексом – продуктом гідроцирконування – та можливими  $\pi$ -комплексами, що утворюються внаслідок  $\beta$ -гідридного елімінування; рівновага поступово зміщується в бік менш просторово утрудненого продукту (схема 6.43).

Схема 6.43

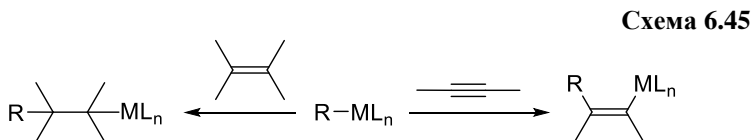


Методом ЯМР було показано, що у процесі перегрупування утворення вільних алкенів не спостерігається (схема 6.44); Цирконій залишається зв'язаним з органічним залишком у вигляді  $\sigma$ -чи  $\pi$ -комплексу.



### 6.5.3. Приєднання металоорганічних сполук

Приєднання металоорганічних сполук до алкенів та алкінів можна зобразити загальною схемою 6.45, але за простотою написання приховується ряд труднощів, які виникають при реалізації цього перетворення на практиці.



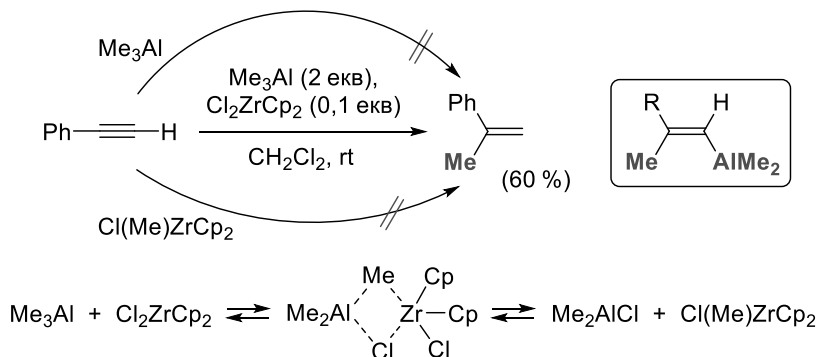
Без каталізу більшість металоорганічних сполук реагують з алкенами та алкінами в досить жорстких умовах (хоча наявність стабілізуючих замісників може сильно полегшити перебіг реакції). У більшості випадків регіоселективність приєднання металоорганічної похідної до кратного зв'язку невисока; на додачу процес ускладнюється полімеризацією алкену чи алкіну (за аніонним механізмом).

Тим не менш, відомо досить багато різновидів карбометалювання, які мають практичне значення. Серед них варто виділити внутрішньомолекулярне карболітіювання та карбомагніювання, карбокупрування алкінів та цирконій-каталізоване карбометалювання. Останнє представлено переважно процесами карбоалюмініювання, віднайденими у 1978 р. *Негіші* з колегами.

Здатність комплексів Цирконію каталізувати карбоалюмініювання стала очевидною завдяки досить простому експерименту: утворення 2-фенілпропену із фенілацетилену відбувалось при дії триметилалюмінію та каталітичних кількостей сполуки цирконію (схема 6.46), але не відбувалось навіть в найменших кіль-

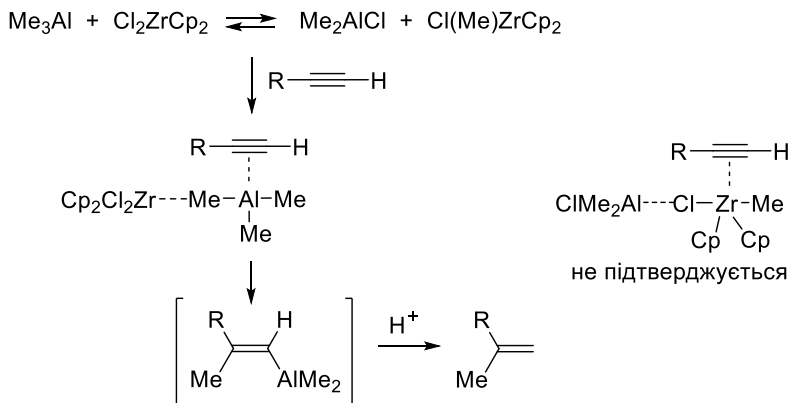
косях при дії окремо триметилалюмінію чи метильної похідної Цирконію, яка утворюється внаслідок рівноважної реакції обміну між вихідними сполуками металів.

Схема 6.46



Карбоалюмінівання відбувається як *син*-приєднання, причому атом Алюмінію приєднується до менш стеричного утрудненого Карбону. Припущення стосовно того, що реакція йде через стадію алюмінівання зі співдією цирконію, що приводить до утворення алкенільної похідної алюмінію, підтвердилось при дослідженні механізму цього перетворення (схема 6.47); альтернативний варіант – карбоциркування зі співдією алюмінію – протирічить більшості експериментальних даних.

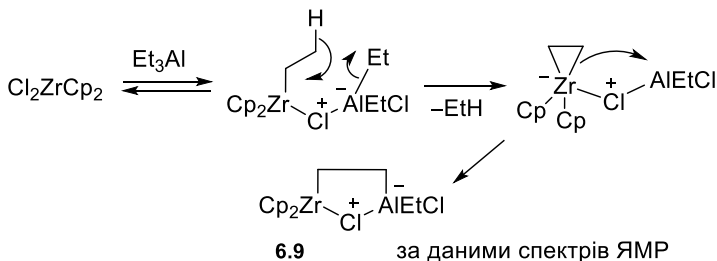
Схема 6.47





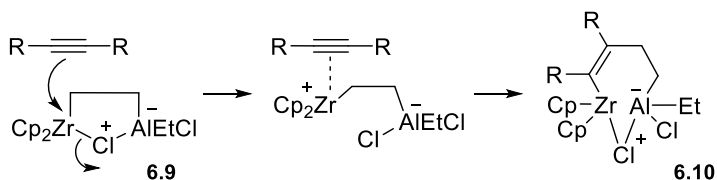
Все вище викладене стосувалося металоорганічних сполук із метильними замісниками, що не містять атомів Гідрогену у  $\beta$ -положенні. Для похідних етилалюмінію (і взагалі багатьох первинних) реалізується інший механізм, який ґрунтується на утворенні з триалкілалюмінію із  $\text{Cl}_2\text{ZrCp}_2$  циклічних металовмісних структур (схема 6.48); на користь цього механізму свідчить той факт, що п'ятичленний цвіттер-іон **6.9** вдалося зафіксувати за допомогою спектрів ЯМР.

Схема 6.48



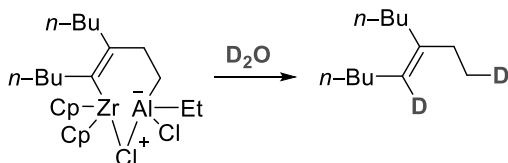
На відміну від інтермедиату, показаного на схемі 6.47, Алюміній в інтермедиаті **6.9** є координаційно насиченим, тому взаємодія з алкіном, вірогідно, починається з розмикання циклу та координації більш електрофільного атому Цирконію до потрійного зв'язку (схема 6.49), після чого відбувається циклізація зі включенням в цикл двох атомів Карбону ненасиченого фрагменту алкіну.

Схема 6.49



Достовірність такого механізму підтверджує "перехоплення" металоорганічної сполуки **6.10** електрофільними агентами, наприклад,  $\text{D}_2\text{O}$  (схема 6.50): утворюються продукти із двома атомами Дейтерію.

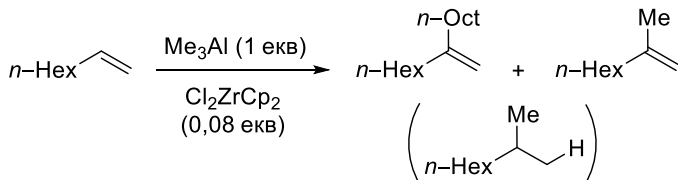
Схема 6.50



Спроби задіяти у цій реакції металоорганічні сполуки зі вторинними чи третинними залишками не призводять до карбоалюмінівання – лише до відновлення потрійного зв'язку, та інколи – до його міграції.

Внаслідок цирконій-каталізованого карбоалюмінівання алкенів, проведеного за тих же умов, що і реакція з алкінами, утворюються суміші продуктів: утворення металоорганічної сполуки ініціює серію обмінних процесів, результатом яких є димеризація субстрату та алкілювання олефінового атому Карбону (схема 6.51), а продукт власне карбоалюмінівання (чи його прополізу) не фіксується взагалі.

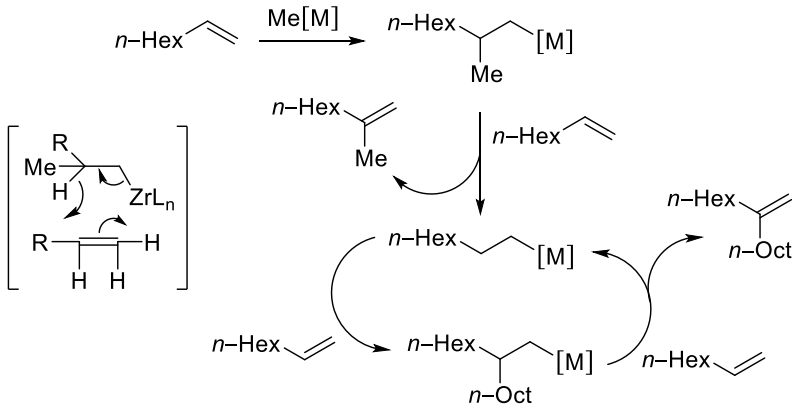
Схема 6.51



Цикл перетворень, що реалізується в такій реакційній суміші, в загальних рисах зображено на схемі 6.52; там же наведено перехідний стан приєднання цирконійорганічного інтермедиату до алкену, яке, вірогідно, має синхронний характер.

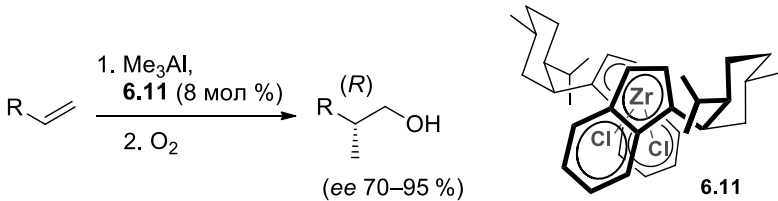
Проте в енантіоселективному варіанті ця реакція відбувається з досить високими виходами і значним енантімерним надлишком; ймовірно, селективність і відсутність побічних процесів обумовлені стеричними перешкодами, які створюють асиметричні ліганди цирконієвого каталізатора. Завдяки цьому методу можна створювати асиметричні центри поруч із алкільними (метильними) групами, з віддаленим розташуванням гетероатомів. Такі фрагменти часто зустрічаються в природних сполуках, і для

Схема 6.52



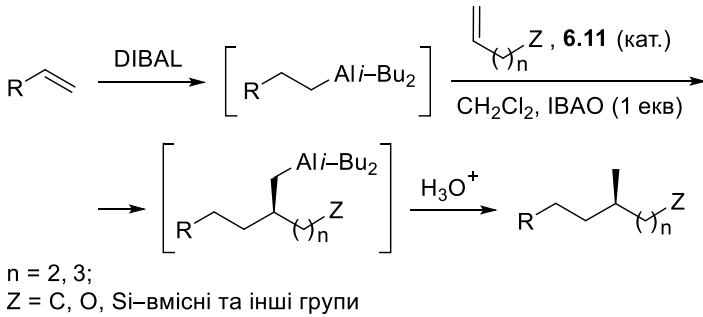
їхнього синтезу альтернатив асиметричному карбометалюванню майже немає. На схемі 6.53 наведено приклад одержання хіральних спиртів за допомогою енантіоселективного карбоалюмінінування за участю біс( $\eta^5$ -1-ментилінденіл)дихлороцирконію (IV) **6.11**, який було використано для каталізу таких реакцій одним із перших.

Схема 6.53



Ще яскравішим прикладом є тандем реакцій гідроалюмінінування – енантіоселективного карбоалюмінінування, що проводяться як одноколбовий синтез (схема 6.54, ІВАО – ізобутилалюмініоксид (*i*-BuAlO)<sub>n</sub>, продукт часткового гідролізу відповідного триалкілалюмінію, що є активатором металоценових комплексів у процесах оліго- та полімеризації алкенів – так звані *каталізатори Камінського*).

Схема 6.54



Перелік доступних цирконієвих катализаторів для енантіоселективного карбоалюмінвання не обмежується похідною **6.11**: деякі модифікації цього комплексу, що мають не лише центральну, але й аксіальну та планарну хіральність, наведено на рис. 6.17.

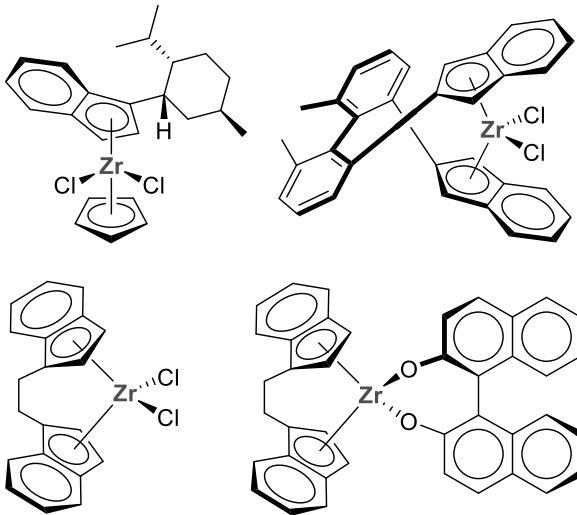


Рис. 6.17

## 7. Купратні реагенти

Уже давно було помічено, що синтетичний потенціал комплексних купруморганичних сполук (купратів) значно вищий, ніж у простих органічних похідних  $\text{RCu}$ . Хоча найбільш відомими похідними цієї групи є реагенти Гілмана  $\text{R}_2\text{CuLi}$ , насправді в сучасному органічному синтезі використовують різноманітні типи купратів, і в цьому розділі ми постараємося дати коротку характеристику кожного із них.

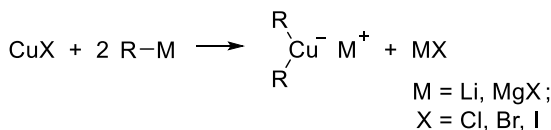
### 7.1. Класифікація купратних реагентів

До групи *гомокупратних реагентів* відносять похідні з одним карбоновим залишком біля центрального атому Купруму, або ж із декількома однаковими залишками.

Вище згадувалось, що найпростіші купруморганичні похідні – сполуки загальної формули  $\text{RCu}$  – не можна вважати зручними реагентами. Дійсно, ці речовини в індивідуальному стані мають низьку реакційну здатність і дуже низьку розчинність в інертних органічних розчинниках (наприклад, у діетиловому етері). Частіше на практиці застосовують комплекс  $\text{RCu}$  із додатковим лігандом:  $\text{PR}_3$ ,  $\text{P(OR)}_3$ ,  $\text{R}_2\text{S}$ ,  $\text{BR}_3$ . Комплекси  $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$  називають *реагентами Ямамото*.

*Реагенти Гілмана* справді можна вважати найбільш популярними представниками гомокупратних реагентів. Ці похідні містять два однакові органічні радикали, приєднаних до атому  $\text{Cu}$ , і потрібно мати на увазі, що в реакцію з електрофілами вступає лише один із залишків, що є, вірогідно, основним недоліком цих реагентів. Одержання реагентів Гілмана можна зобразити загальною схемою 7.1.

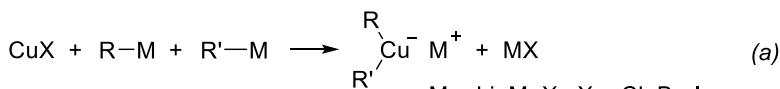
Схема 7.1



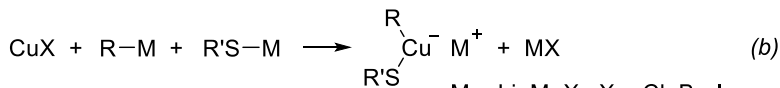
Одержана таким чином сполука існує у вигляді комплексу з  $\text{MX}$ , що інколи негативним чином впливає на реакційну здатність реагента Гілмана. Для одержання реагенту без домішки  $\text{MX}$  потрібно спочатку отримати  $\text{RCu}$  (дією на  $\text{CuX}$  одного еквіваленту металорганічної сполуки), відділити її фільтруванням (звісно, в атмосфері аргону) і лише потім розчинити в середовищі, що містить другий еквівалент  $\text{RM}$ . У розчині реагент Гілмана знаходиться в переважно в димерній формі, із незначними домішками  $\text{RM}$ , які утворюються внаслідок рівноважних обмінних процесів.

Одним із варіантів використання гомокупратних реагентів на практиці є внесення в реакційне середовище, що містить активну металорганічну похідну, каталітичних кількостей солей  $\text{Cu}^+$  (або  $\text{Cu}^{2+}$ , що відновлюються в умовах реакції до  $\text{Cu}^+$ ): утворення, взаємодія і регенерування купрату відбуваються *in situ*. Цей прийом використовують, зокрема, при приєднанні металорганічних сполук до акцепторів Міхаеля (купрати реагують швидше, ніж літій- чи магнійорганічні сполуки).

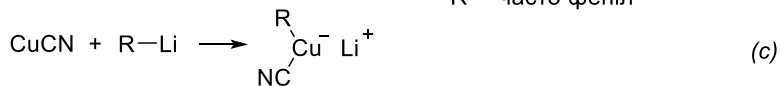
Схема 7.2



$\text{M} = \text{Li}, \text{MgX}; \text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I};$   
 $\text{R}'$  – часто ацетиленід



$\text{M} = \text{Li}, \text{MgX}; \text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I};$   
 $\text{R}'$  – часто феніл



Змішані та гетерокупратні реагенти містять два різних залишки, один із яких міцніше зв'язаний з центральним атомом (або зв'язаний через гетероатом). Такі купрати позбавлені недоліку, притаманного класичному реагенту Гілмана, в якому "втрачається" половина органічної частини. Серед змішаних і гетерокупратів на практиці застосовують купрати з двома різними органічними залишками (схема 7.2a), тіокупрати (схе-

ма 7.2b) та ціанокупрати (схема 7.2c). Останній тип органокупратів є найбільш популярним, а синтезують його найчастіше як із чистого ціаніду Купруму, так і зі змішаної солі  $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ .

Звісно, в змішаних купратах виникає проблема селективності, і щоб уникнути цього, один із залишків має бути менш реакційноздатним; як правило, це – ацетиленід (схема 7.2a). Основним недоліком ацетиленідних, ціанідних та гетерокупратних реагентів є менша, ніж у класичного реагента Гілмана, реакційна здатність.

В купратах вищого порядку до атома Купруму приєднано більше, ніж два органічних залишки, і загальна формула таких реагентів виглядає наступним чином:



Отримують такі похідні аналогічно реагентам Гілмана (схема 7.1), еквівалентно збільшивши кількість  $\text{RM}$ . Активність купратів вищого порядку більша, ніж у відповідних реагентів Гілмана. Часто із купратів вищого порядку застосовують ціанопохідні складу  $\text{R}_2(\text{NC})\text{CuLi}_2$ ; ці реагенти за активністю близькі до  $\text{R}_2\text{CuLi}$ , але більш термічно стійкі.

Надалі на загальних схемах купрати різноманітної будови позначатимемо як  $\text{R}[\text{Cu}]$ , вказуючи лише той замісник, який бере участь у реакції.

## 7.2. Стабільність купратних реагентів

Робота із більшістю купратних реагентів проводиться за низької температури. Оцінити відносну термічну стабільність купратних реагентів допомагає простий модельний експеримент. Щойно синтезовані різноманітні за будовою та активністю бутилкупрати витримують впродовж 0,5 год при певній температурі, після чого вводять в реакцію із активним субстратом – бензоїлхлоридом (схема 7.3).

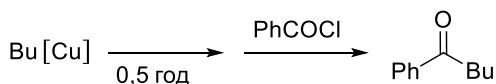


Схема 7.3

Результати експерименту підсумовано в таблиці 7.1. Можемо бачити, що, за деякими винятками, при короткотривалому зберіганні навіть за низької температури купруморганичні сполуки зазнають помітної деградації, а деякі похідні (звичайний алкілкупрум, тіокупрати, купрати із триалкілфосфіновим лігандом тощо) стають повністю непридатними для реакції.

Таблиця 7.1

Реагент	Вихід бутілфенілкетону, %, за температури		
	-50 °C	0 °C	25 °C
Bu <sub>2</sub> Cu(CN)Li	99	95	84
BuCu(CN)Li	97	92	60
CuBu·LiI	94	5	0
Bu <sub>2</sub> CuLi·LiI	96	89	82
Bu( <i>t</i> -BuC≡C)CuLi	100	92	89
(Bu <sub>3</sub> P)CuBu	100	92	0
(PhS)CuBuLi	100	19	0
(Ph <sub>2</sub> P)CuBuLi	90	99	95

Отже, можна зробити висновок, що зберігання купратних реагентів не є можливим, тому ці сполуки синтезують безпосередньо перед використанням, *in situ* (див., наприклад, схеми 7.6, 7.7).

### 7.3. Використання купратних реагентів

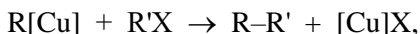
Якщо не брати до уваги власне механізми перетворень, за сферою застосування купратні реагенти нагадують інші металорганічні сполуки, однак вони є м'якими, малоосновними та мають помірну реакційну здатність. Тим не менш, це – типові нуклеофіли, які вступають в реакції S<sub>N</sub>2-типу, приєднуються за активним положенням акцепторів Міхаеля, зазнають ацилювання та карбоксилування; цікавим та практично значимим є також приєднання органокупратів до потрійного зв'язку алкінів.



Нижче більш детально буде розглянуто деякі із перелічених можливостей з огляду на їх цінність для сучасного органічного синтезу.

### 7.3.1. Реакції заміщення

Взаємодію органocupратів R[Cu] із алкіл-, арил- та вінілгалогенідами та іншими активними субстратами загальної формули R'X, яка відбувається за схемою:



можна розглядати як "м'який" варіант перехресної реакції Вюрца. Порівняно із класичною реакцією, сполучення за участю органocupратів вирізняється високою селективністю та толерантністю до багатьох функціональних груп. Так, замістити нуклеофуг нуклеофільним залишком органocupрату можливо за наявності у субстраті кето-, іміно- та нітрогрупи, естерної, нітрильної та азидної функції. Несумісним із цим перетворенням є присутність у субстраті таких активних фрагментів як епоксид, ацилгалогенід, потрійний зв'язок,  $\beta$ -лактон чи активований електроноакцепторною групою C=C-зв'язок. Наявність у субстраті додаткового галогеніду в цілому не є сприятливим для проходження селективної реакції із купратним реагентом, хоча інколи одну із груп, що відходить, вдається замістити селективно.

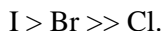
Як вже було вказано, у якості відхідної групи субстрату може виступати не лише атом галогену (Cl, Br, I), але й карбонатна та трифлуороацетатна групи, а також сульфонати (тозилат-, мезилат- та трифлат-аніон).

Ряд активності алкільних субстратів у цьому перетворенні співпадає із таким для S<sub>N</sub>2-реакцій:

первинні > вторинні > третинні.

Ця ж закономірність прослідковується для характеру органічних залишків алкілкупратів.

Рухливість нуклеофугу теж цілком передбачувана:

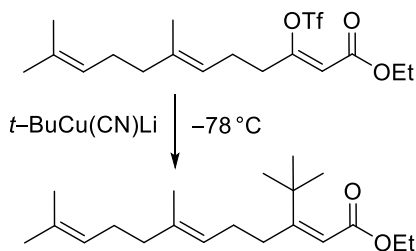


Саме ця відмінність в активності галогенів дозволяє в ряді випадків здійснити селективну функціоналізацію купратами дигалогенідів: так, спочатку C-нуклеофіль заміщує атом Br чи I, а в

більш жорстких умовах – Cl. Рухливість залишку OTf майже не поступається рухливості Br, але лише за умови застосування надлишку реагенту.

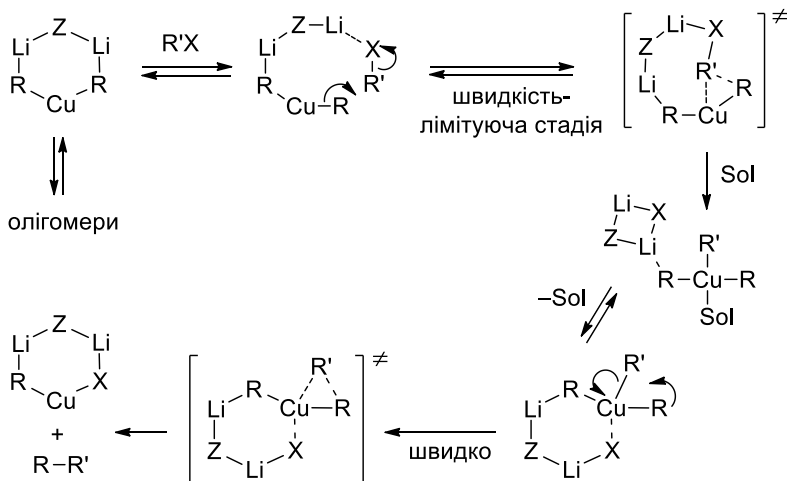
Внаслідок введення в цю реакцію субстратів із асиметричним реакційним центром часто відбувається його інверсія. Це твердження буде однозначно справедливим для бромідів та тозилатів, але аналогічні їм йодиди частіше зазнають рацемізації: йодоалкани реагують із купратами за SET-механізмом із гомолітичним розривом зв'язку C–I та утворенням вільних радикалів.

Схема 7.4



Важливо, що при заміщенні у вінільному субстраті конфігурація подвійного зв'язку зберігається (схема 7.4).

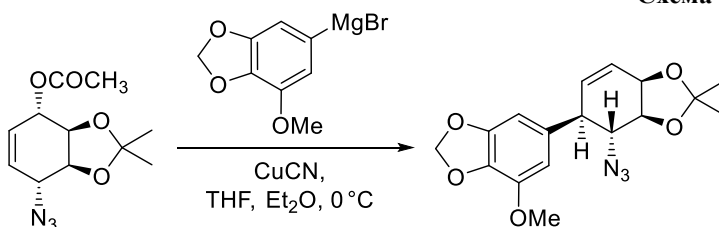
Схема 7.5



Оскільки в синтетичній практиці частіше використовуються літєві органокупрати, варто більш детально розглянути механізм заміщення за їх участю (схема 7.5).

Загалом, характер стадій можна назвати типовим для реакцій сполучення за участю перехідних металів: почергово відбуваються окиснювальне приєднання (швидкість-лімітуюча стадія) та відновне елімінування (швидка стадія) з низкою додаткових перехідних станів. На схемі 7.5 (для її спрощення) не вказано розчинник, що сольватує катіон літію, хоча насправді це явище дає суттєвий внесок в реакційну здатність літєвих органокупратів.

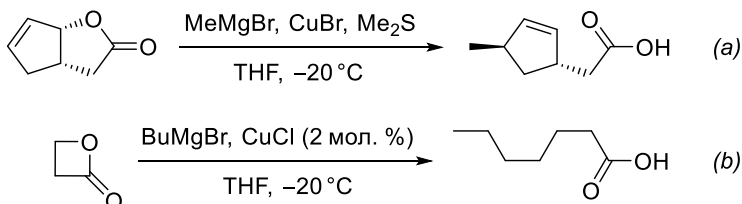
Взаємодія купратних реагентів із алільними субстратами має ряд особливостей. Так, заміщення нуклеофугу у складі первинних алільних субстратів формально відповідає класичному продукту  $S_N2$ , особливо для відносно малоактивних купратів або субстратів. Вторинні субстрати переважно зазнають алільного перегруповання, що формально відповідає продукту  $S_N2'$ . Ця реакція не завжди стереоспецифічна, але переважно стереоселективна (особливо для циклічних субстратів) і має характер *анти*-приєднання (схема 7.6, купрат генерується *in situ* з магнійорганічної сполуки). Взаємодія алільних субстратів із реагентами Ямамото завжди відбувається як процес  $S_N2'$  типу. Пропаргільні субстрати внаслідок заміщення під дією купратів завжди утворюють алени (продукти  $S_N2'$  типу), і навпаки.



До звичайних епоксидів купрати селективно приєднуються за менш утрудненим атомом, внаслідок чого відбувається *анти*-розкриття циклу практично без побічних реакцій (тут купрати мають беззаперечні переваги перед літій- або магнійорганічними сполуками, які через високу основність можуть спричинити перегруповання епоксидів у карбонільні сполуки за реакцією

Мейнвальда). Вінілзаміщені епоксиди під дією купратів зазнають атаки за  $\gamma$ -положенням (реакція за типом  $S_N2'$ ). Аналогічним чином реагують лактони з алільним фрагментом (схема 7.7a).

Схема 7.7

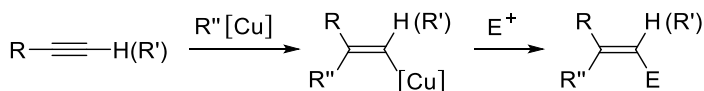


Цікаво, що при розкритті купратами  $\beta$ -лактонів відбувається селективна атака за  $sp^3$ -атомом Карбону (схема 7.7b). Але варто зауважити, що коло лактонів, здатних взаємодіяти з купратами, обмежується сполуками, будова яких аналогічна зображеним на схемі 7.7 субстратам – як і звичайні естери, інші лактони інертні до дії цих реагентів.

### 7.3.2. Карбокупування алкінів

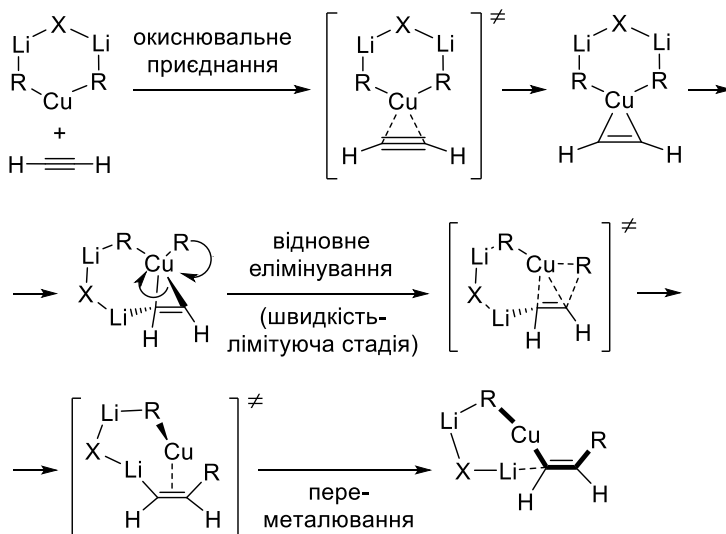
Взаємодія органокупратів із алкінами, як термінальними, так і дизаміщеними, зводиться до приєднання за кратним зв'язком і утворення вінілкупрату (схема 7.8). В перспективі Купрум може бути замінений на різноманітні електрофільні групи: протон (дейтерій), йод,  $CO_2$ , органічні залишки. До останніх, очевидно, належать субстрати, здатні вступати в реакцію заміщення із купратами (див. вище).

Схема 7.8



Механізм цієї реакції включає стадію окиснювального приєднання до атому Купруму алкінового фрагменту (схема 7.9, показано на прикладі незаміщеного ацетилену) та утворення нестійкого циклічного тричленного інтермедіату, внаслідок перегрупування якого відбувається міграція замісника R органокупрату до тепер уже подвійного зв'язку.

Схема 7.9

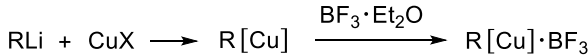


## 7.4. Реагенти Ямамото

Вище вже згадувалось, що суттєвими недоліками найпростіших купруморганичних сполук  $\text{RCu}$  є погана розчинність та низька реакційна здатність. На противагу цьому, реагенти Ямамото – комплекси складу  $\text{RCu} \cdot \text{BF}_3$  – сполуки, значно активніші за  $\text{RCu}$  і навіть за реагенти Гілмана. Серед інших переваг реагентів Ямамото – нечутливість до присутності в субстраті деяких кислотних функцій, більша діастереоселективність реакцій та здатність реагувати зі стерично утрудненими сполуками. Нагадаємо, що взаємодія реагентів Ямамото з алільними субстратами завжди супроводжується перегрупуванням (механізм  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -типу).

Реагенти Ямамото отримують за наступною загальною схемою 7.10 із простих органокупратів  $\text{RCu}$ , реагентів Гілмана та деяких інших купратних реагентів. Окрім  $\text{BF}_3$ , теоретично можна використовувати  $\text{AlCl}_3$ , але спроби застосувати будь-які інші кислоти Льюїса виявились марними.

Схема 7.10

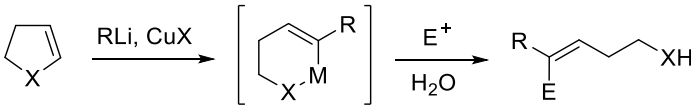


Механізм дії реагентів Ямамото до кінця незрозумілий. Квантово-хімічні розрахунки дають підстави вважати, що  $\text{BF}_3$  стабілізує проміжний  $\text{Cu}(\text{III})$  комплекс та полегшує відновне елімінування замісника  $\text{R}$  від  $\text{Cu}$ . Також було висловлено припущення, що при взаємодії реагентів Ямамото з електрофілами частиною, що реагує, фактично є  $\text{RLi} \cdot \text{BF}_3$ , принаймні, цьому припущенню не протирічають дані ЯМР.

## 7.5. Перегрупування Кочінські

Перегрупування Кочінські, яке ще називають 1,2-металатним перегрупуванням, дозволяє отримати ди- та тризаміщені алкени й актуальне для циклічних субстратів із електронозбагаченим завдяки атомові Оксигену чи Сульфуру подвійним зв'язком. Вважається, що реакція відбувається через утворення шестичленного інтермедіату (схема 7.11).

Схема 7.11

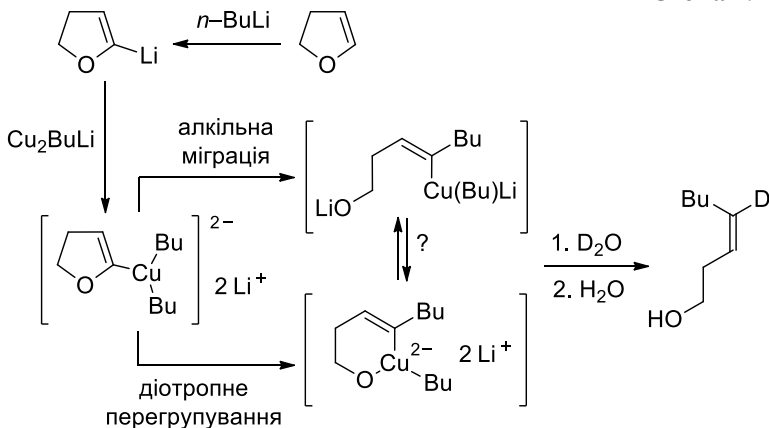


Коло електрофільних залишків ( $\text{E}$ ), які можуть бути введені таким чином в молекулу, таке ж, як для карбокупрування (див. коментар до схеми 7.8).

Розглянемо цю реакцію на прикладі взаємодії 2,3-дигідрофурану та реагенту Гілмана, утвореного із бутиллітію. Процес розпочинається із металювання Літієм кратного зв'язку (схема 7.12). Після переметалювання та утворення зв'язку  $\text{C}-\text{Cu}$  відбувається або міграція бутильного залишку, або перегрупування; швидше за все, відповідні інтермедіати – нециклічний і циклічний – знаходяться у рівновазі. У зображеному на схемі 7.11 прикладі до утвореного проміжного купрату в якості електро-

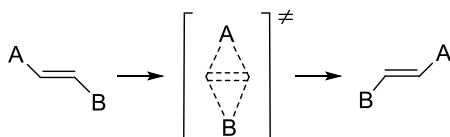
філу додали дейтерій-катион, внаслідок чого після гідролізу алкоголяту отримали гомоаліловий спирт, мічений дейтерієм біля кратного зв'язку.

Схема 7.12



Вірогідно, обмін замісниками при кратному зв'язку є прикладом так званих діотропних перегрупувань, що реалізується через напружений біциклічний перехідний стан (схема 7.13).

Схема 7.13



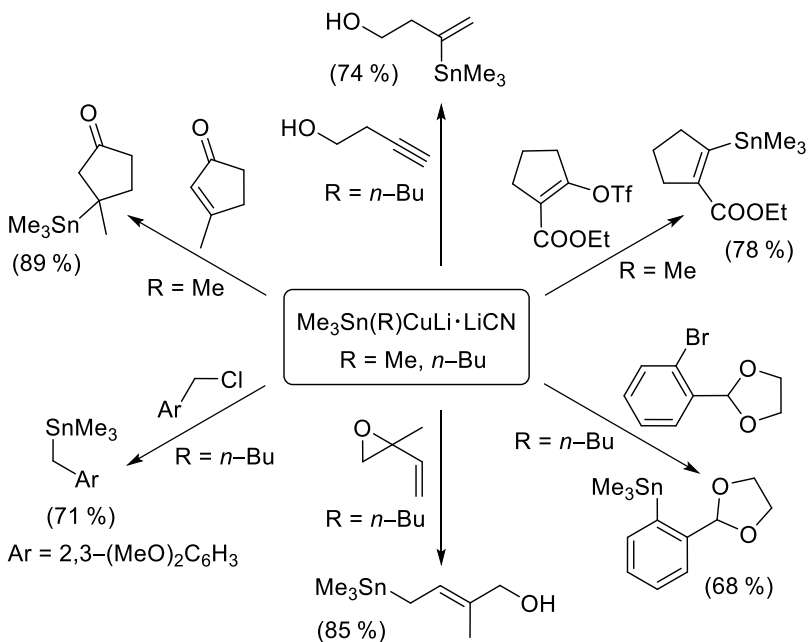
## 7.6. Станілкупрати

У змішаних алкілстанільних купратах найбільш рухливим і нуклеофільним є саме станільний залишок, що робить станілкупрати незамінними реагентами для синтезу різноманітних функціоналізованих стананів із алкільними, вінільними та арильними замісниками.

Станілкупрати можуть бути залучені практично в усі характерні для купратних реагентів перетворення, більшість із яких було розглянуто вище: заміщення біля  $sp^3$ - та  $sp^2$ -гібридизова-

ного атому Карбону, заміщення типу  $S_N2'$ , приєднання за Міхе-  
 лем та карбокупування. В багатьох випадках виходи цільових  
 стананів досить високі (схема 7.14).

Схема 7.14





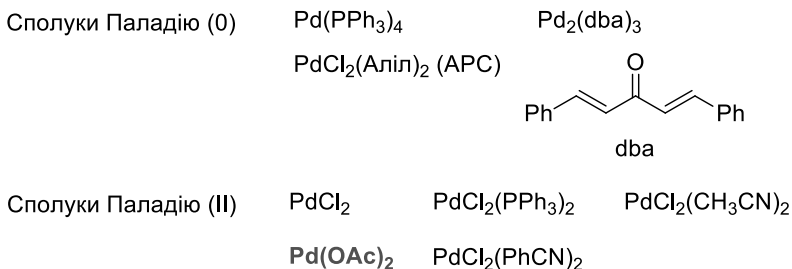
## 8. Реакції сполучення, що каталізуються комплексами Паладію та Купруму

Мабуть важко назвати приклади хімічних перетворень, які змінили обличчя сучасної органічної хімії настільки ж сильно, як реакції утворення зв'язків Карбон – Карбон та Карбон – гетероатом (реакції сполучення), що каталізуються комплексами перехідних металів, і в першу чергу Паладію. Не дивно, що у 2010 р. досягнення у цій галузі було відзначено Нобелівською премією, яку отримали Річард Ф. Хек, Ей-ічі Негіші та Акіра Сузукі. Кожне з перелічених прізвищ добре відоме сучасним хімікам-органікам завдяки відповідним реакціям утворення C–C зв'язків. Не менш важливими є розробки в галузі Паладій-каталізованого нуклеофільного заміщення у (гетеро)ароматичних сполуках, що переважно здійснювалися групами американських вчених Стівена Бухвальда (Баквальда) та Джона Хартвіга та стали підґрунтям для появи відповідної іменної реакції як синтетичного методу. Не буде перебільшенням сказати, що ці досягнення теж заслуговують на присудження Нобелівської премії, оскільки вони також докорінно змінили парадигму органічного синтезу. Хоча формально ці реакції переважно є перетвореннями функціональних груп, доречним є їх розгляд саме у даному розділі. Нарешті, значної популярності в останні десятиліття набувають Купрум-каталізовані реакції сполучення, що є результатом відродження класичної реакції Ульмана, а також розробок Чена, Лема та інших авторів.

### 8.1. Паладієві прекаталізатори

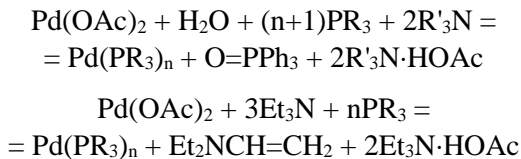
В першу чергу доречним буде розглянути способи утворення паладійовмісних каталізаторів, зокрема, джерела паладію та ліганди, які використовуються з цією метою. В усіх реакціях сполучення, що розглядаються у даному розділі, активною формою каталізатора є сполуки Паладію (0), тоді як в більшості інтермедіатів фігурує Паладій (II). Цей ступінь окиснення відповідає електронній конфігурації металу  $d^8$ , для якої, в свою чергу, характерна плоскочватратна конфігурація оточення металу (коор-

динаційне число – чотири). Саме цей факт, у поєднанні зі сприятливим окисно-відновним потенціалом пари  $\text{Pd}^{(0)}/\text{Pd}^{(II)}$ , і є причиною популярності паладієвих каталізаторів. Для стабілізації згаданих форм Паладію у розчині використовуються фосфінові ліганди. Хоча готові комплекси на зразок тетракіс(трифенілфосфіно)паладію,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , знаходять своє застосування в реакціях сполучення, часто такі джерела Паладію не є надто зручними через помірну стабільність щодо зберігання на повітрі. Доволі популярним джерелом Паладію є його комплекс з дибензиліденацетоном (dba), що має склад  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (рис. 8.1). Даний прекаталізатор є особливо перспективним у випадку субстратів, чутливих до окиснення. Дещо рідше використовується інший доволі стабільний комплекс Паладію (0) –  $\text{PdCl}_2(\text{Аліл})_2$  (АРС).



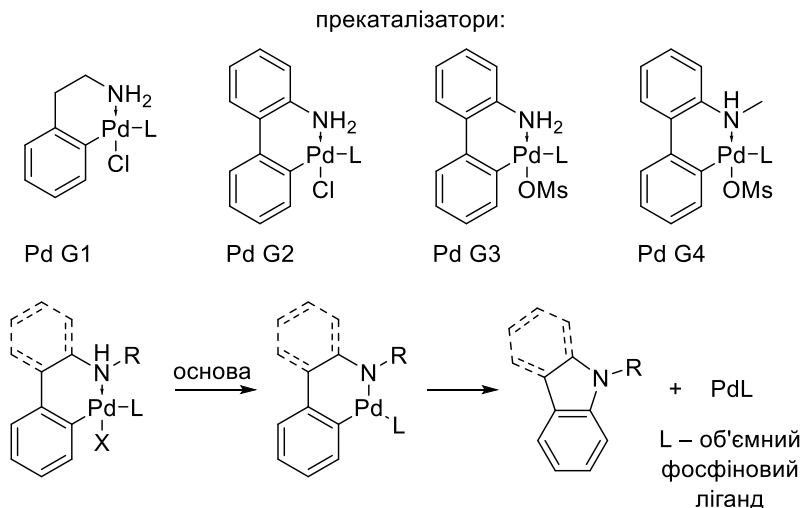
**Рис. 8.1**

Проблеми із стабільністю джерел Паладію можна вирішити шляхом використання сполук, що містять цей метал у ступені окиснення +2. Очевидно, що в даному випадку необхідним є попереднє відновлення прекаталізатора в умовах проведення реакції; роль відновника може виконувати фосфіновий ліганд, один із субстратів або ж третинний амін на кшталт триетиламіну, який у багатьох реакціях сполучення використовується в якості основи:



Хоча однією з найбільш доступних форм Паладію є його хлорид (II), ця сполука зрідка використовується в реакціях сполучення, оскільки вона має полімерну будову і тому погано розчиняється в органічних розчинниках. Тому найчастіше застосовують ацетат Паладію (II),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , що не має згаданих проблем з розчинністю. Іншими порівняно популярними формами Паладію (II) є комплекси хлориду з трифенілфосфіном та ацеточи бензонітрилом:  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ .

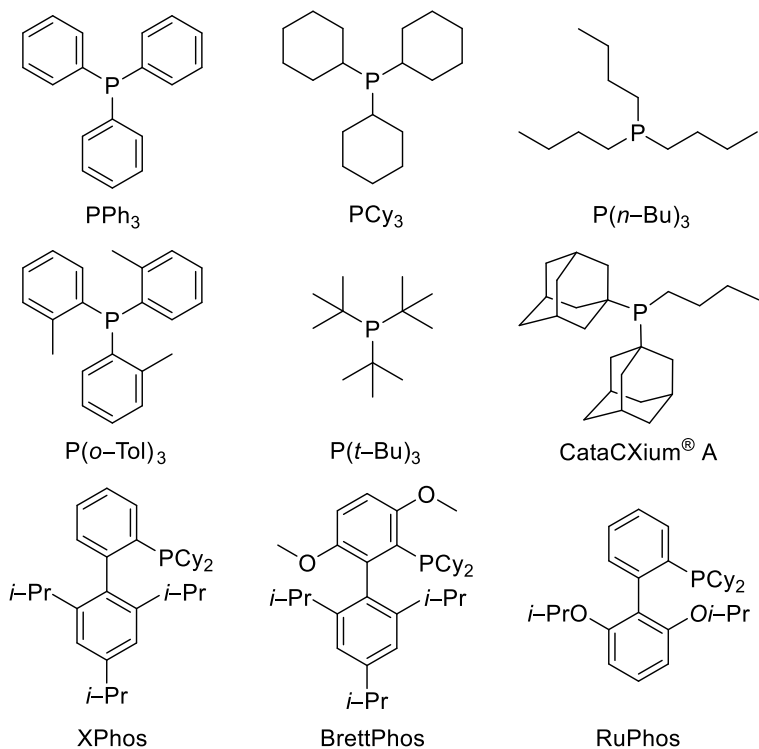
Схема 8.1



Перелічені джерела Паладію мають свої недоліки; так, у випадку  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  неможливо є варіація фосфінового ліганду, у випадку  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  та  $\text{PdCl}_2(\text{Аліл})_2$  як дибензиліденацетон, так і алільне угруповання не є абсолютно інертними у подальших перетвореннях, а у випадку ж солей Паладію (II) необхідним є передбачення наявності у реакційному середовищі відновника. Тому для випадку об'ємних фосфінових лігандів Бухвальдом та співробітниками було запропоновано декілька генерацій прекаталізаторів (Pd G1–G4), що мають полегшену здатність до активації (схема 8.1).

Певне використання також знаходять паладієві каталізатори на полімерних носіях.

Як уже було згадано вище, ключову роль у стабілізації Паладію (0) у розчині відіграють ліганди; переважно це фосфіни, хоча зрідка можна зустріти використання з цією метою похідних Арсену ( $\text{AsPh}_3$ ), а останнім часом – гетероциклічних карбенів.

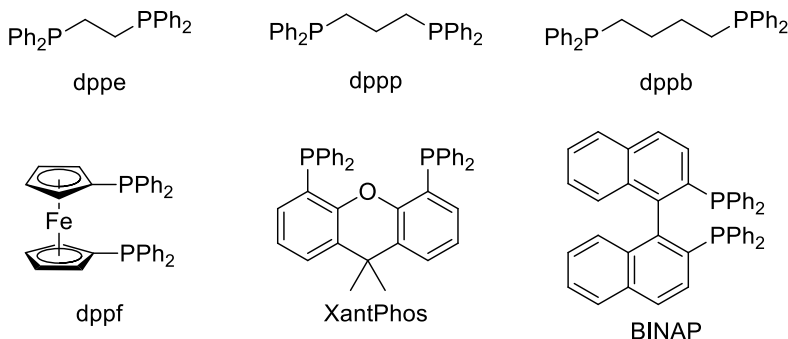


**Рис. 8.2**

Ліганд має ключовий вплив на реакційну здатність активного комплексу, тому не дивно, що на сьогодні з цією метою використовуються десятки різноманітних фосфінів (рис. 8.2 та 8.3), як моно-, так і бідентантних. У значній кількості випадків достатнім є використання звичайного трифенілфосфіну. Іноді корисним є перехід до фосфінів із аліфатичними замісниками біля атому Фосфору: хоча ці сполуки є менш стійкими до окиснення, через більш виражені донорні властивості вони краще коорди-

нуються до атому металу. Важливою модифікацією є введення до атому Фосфору об'ємних замісників; прикладами відповідних лігандів є трис(*орто*-толіл)фосфін  $P(o\text{-Tol})_3$ , менш стійкий до окиснення трис(*трет*-бутил)фосфін  $P(t\text{-Bu})_3$ , ді(1-адамтил)-*n*-бутилфосфін  $\text{Ad}_2P(n\text{-Bu})$ , більш відомий під торговою назвою CataCXium<sup>®</sup> А, а також серія біфенілвмісних фосфінів на кшталт XPhos та його аналогів.

Хоча на перший погляд це здається дивним, але каталізатори на основі об'ємних монодентантних фосфінових лігандів мають суттєво вищу реакційну здатність у реакціях сполучення. Вважається, що такі ліганди полегшують утворення каталітично активних форм типу  $\text{PdL}_2$  та  $\text{PdL}$ , а також збільшують швидкість стадії відновного елімінування. Саме для об'ємних монодентантних фосфінових лігандів використання паладієвих прекаталізаторів G1–G3 (схема 8.1) є особливо ефективним.



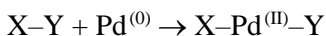
**Рис. 8.3**

Значну популярність мають бідентантні фосфінові ліганди (рис. 8.3), серед яких варто згадати біс(дифенілфосфіно)етан (*dppe*), -пропан (*dppp*), -бутан (*dppb*), -фероцен (*dppf*), Xantphos (на основі 9,9-диметилксантену) та BINAP (на основі 1,1'-бінафтілу). Останній ліганд є, зокрема, перспективним для енантіоселективних версій деяких із реакцій сполучення завдяки аксіальній хіральності його молекули. Важливою характеристикою бідентантних лігандів є кут координації (англ. *bite angle*) – кут  $\text{P-Pd-P}$  у відповідному комплексі. Вважається, що його збільшення приводить до зростання активності каталізатора за раху-

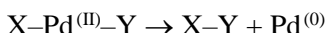
нок полегшення утворення каталітично активних форм та прискорення стадії відновного елімінування, як і у випадку стерично утруднених монодентантних фосфінів.

## 8.2. Основні реакції паладієвих комплексів

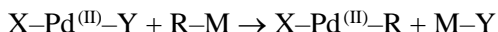
Перш ніж перейти до розгляду конкретних реакцій паладій-каталізованого крос-сполучення, варто обговорити елементарні реакції, у яких можуть брати участь частинки, що містять Паладій (0). Слід зазначити, що номенклатура даних перетворень походить з галузі координаційної хімії і тому зосереджена на змінах, що відбуваються з атомом металу чи його найближчим оточенням, а не органічними реагентами чи субстратами. Так, реакції вклинення Pd<sup>(0)</sup> за простими зв'язками прийнято називати *окиснювальним приєднанням*, оскільки в таких процесах паладій підвищує свій ступінь окиснення до +2:



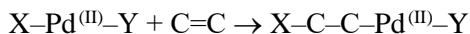
Зворотній процес зветься *відновлювальним елімінуванням*:



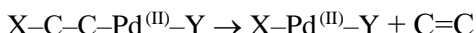
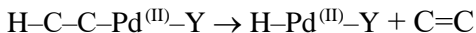
Ще одним процесом, до яких здатні паладієві комплекси, є обмін лігандів, частковим випадком якого є *переметалювання*:



Приєднання паладійорганічних інтермедіатів до кратних зв'язків часто зустрічається під назвою *1,2-входження*:



Зворотній процес – *β-елімінування* (гідридне або ж інших груп):

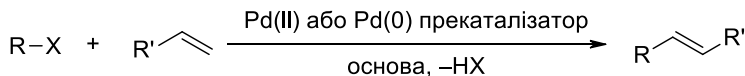


## 8.3. Реакція Хека

Однією з перших реакцій паладій-каталізованого крос-сполучення стала взаємодія галогенідів або трифлатів з алкена-

ми, що проходить із заміщенням одного із атомів Гідрогену – реакція Хека (схема 8.2).

Схема 8.2

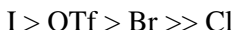


R = алкеніл, арил, аліл, алкініл, бензил

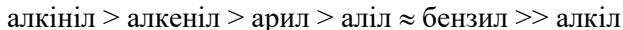
R' = алкіл, алкеніл, арил, COOR", OR", SiR"3

X = галоген, трифлат

В якості компоненту R–X можуть бути використані йодиди, броміди та трифлати; значно меншу реакційну здатність мають хлориди, тоді як флуориди, як правило, взагалі не реагують:



Вплив замісника R на ефективність перебігу процесу корелює в загальних рисах з легкістю утворення відповідного карбоніону і відповідає ряду:



Таким чином, в першу чергу реакцію Хека (як, до речі, й інші реакції крос-сполучення) використовують для арилювання та алкенілювання, причому реакції сприяють електроноакцепторні замісники у молекулі субстрату. А от у випадку галогенідів чи трифлатів з *sp*<sup>3</sup>-гібридним атомом Карбону поруч із нуклеофугом метод стає малоефективним. Важливою особливістю впливу будови субстрату є той факт, що за наявності атому Гідрогену у  $\beta$ -положенні алкільного замісника основним процесом стає  $\beta$ -гідридне елімінування, тому введення таких алкільних субстратів у реакцію Хека стає неможливим взагалі. Цей процес відбувається особливо легко у випадку вторинних та третинних алкілгалогенідів.

Щодо алкенової компоненти, то у міжмолекулярному варіанті процес є найбільш ефективним для монозаміщених алкенів, хоча є приклади використання 1,1- та 1,2-дизаміщених субстратів. У внутрішньомолекулярному варіанті можлива участь і більш заміщених алкенів. Перебігу реакції сприяють електроно-

акцепторні замісники. У випадку незахищених алілових спиртів процес ускладнюється окисненням субстрату з утворенням  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук.

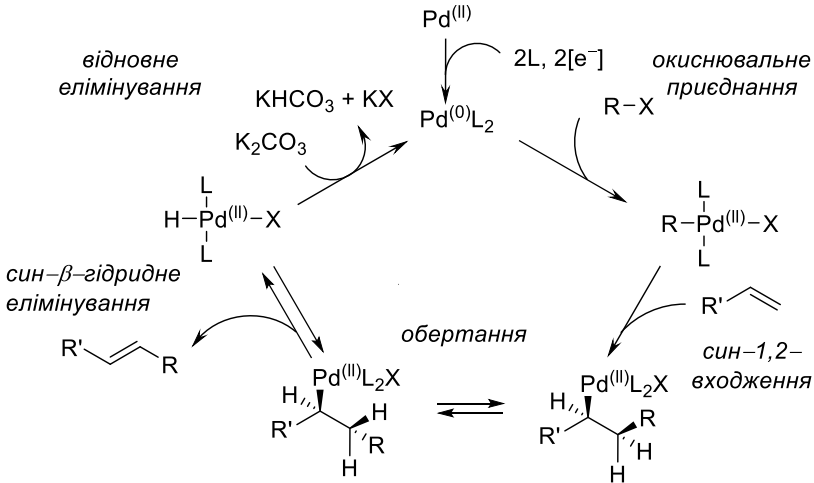
Типові умови реакції Хека включають нагрівання вихідних речовин у присутності  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2 мол. %),  $\text{PPh}_3$  (5 мол. %) та триетиламіну у DMF за 100–120 °С. В якості джерела Паладію найпоширенішим є  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ; у випадку чутливих до окиснення субстратів рекомендується використання  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ . Як фосфіновий ліганд найчастіше застосовують трифенілфосфін, хоча для малоактивних субстратів (зокрема, арилхлоридів) можуть бути використані й інші ліганди, наведені на рис. 8.1 та 8.2 (зокрема, трис(*трет*-бутил)фосфін).

Окрім триетиламіну, в якості основ використовуються інші аміни (етилдіізопропіламін, 1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин) – в такому випадку процес є гомогенним; є багато прикладів застосування неорганічних основ ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  тощо) у гетерогенних умовах. Як видно з переліку, достатнім є використання порівняно слабких основ. Як правило, реакцію проводять в апротонних розчинниках різної полярності з достатньо високою температурою кипіння (наприклад, DMF, толуен, THF, 1,2-дихлороетан), оскільки реакція переважно потребує проведення при нагріванні.

Типовий механізм реакції Хека представлено на схемі 8.3 (*нейтральний механізм*). Процес починається з генерування активної форми каталізатора, що містить лише два фосфінові ліганди біля атома Паладію. Ця частка вступає в окиснювальне приєднання з галогенідом; в свою чергу, інтермедіат, що утворюється при цьому, зазнає 1,2-входження алкенового фрагменту. Ця стадія проходить як *син*-приєднання до кратного зв'язку  $\text{C}=\text{C}$  з утворенням чотиричленного перехідного стану. Після обертання навколо утвореного простого зв'язку  $\text{C}-\text{C}$  відповідний інтермедіат набуває оптимальної конформації для відновлювального елімінування, що у випадку монозаміщених алкенів дає *транс*-ізомер продукту. Каталітичний цикл замикається дегідрогалогенуванням утвореного паладій-гідридного комплексу під дією основи.



Схема 8.3



У випадку використання трифлатів замість галогенідів або ж карбонатів Аргентуму (I) чи Талію (I) в якості основи реалізується *катіонний механізм*, наведений на схемі 8.4. В загальних рисах цей механізм схожий на попередній, однак у ньому присутня додаткова стадія дисоціації галогенід- чи трифлат-іону з утворенням катіонного комплексу Паладію.

Механізм реакції (нейтральний чи катіонний) є визначальним з точки зору регіоселективності процесу. Так, у випадку нейтральних проміжних комплексів визначальним фактором є наявність стеричних перешкод, тому з більшості монозаміщених алкенів утворюється 1,2-дизаміщені продукти; лише у випадку алкенів з донорними замісниками спостерігається низька чи помірна регіоселективність (рис. 8.4). Навпаки, у випадку реалізації катіонного механізму визначальними стають електронні фактори (нуклеофільний фрагмент паладійорганічного інтермедіату R приєднується до більш електронозбідного атому кратного зв'язку). Тому у випадку електронодефіцитних алкенів регіоселективність у порівнянні з нейтральним механізмом не змінюється, а у випадку електронозбагачених переважно утворюються 1,1-дизаміщені продукти.

Схема 8.4

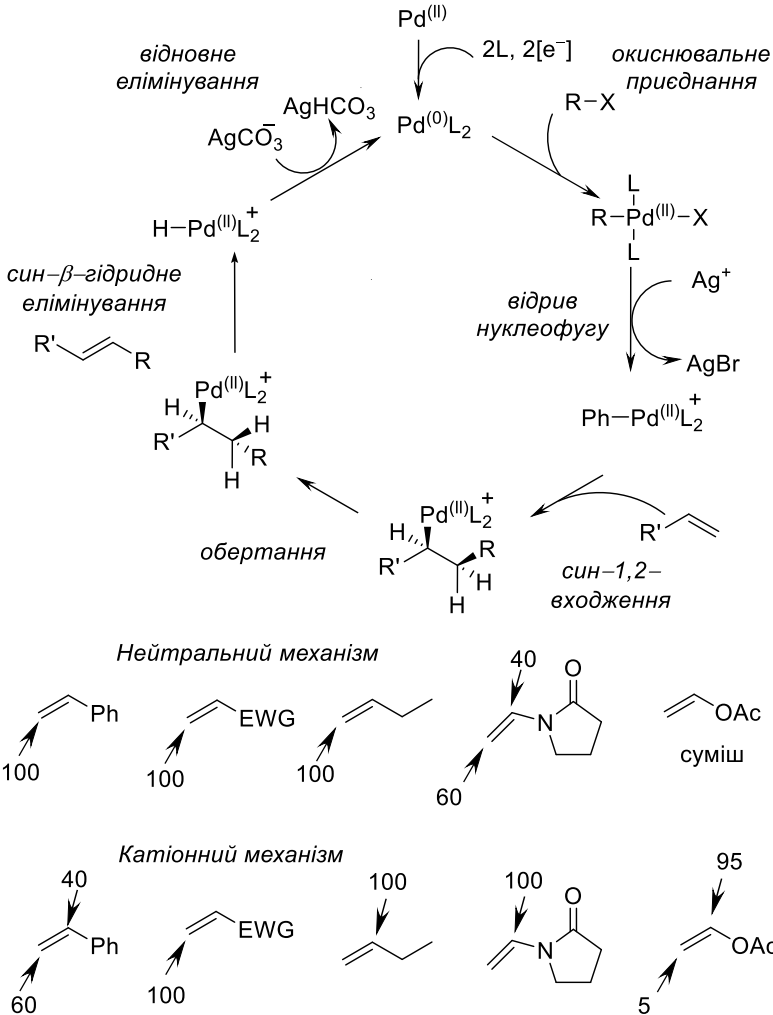
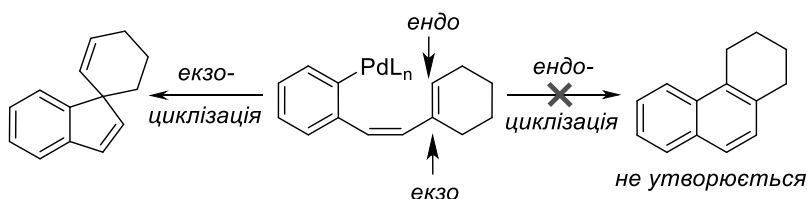


Рис. 8.4

У випадку внутрішньомолекулярної реакції Хека, що, як правило, є найбільш ефективною для утворення п'яти-, шести- та семичленних циклів, переважно спостерігається утворення продуктів *екзо-циклізації* (тобто продуктів внутрішньомолекулярної

атаки на один із атомів кратного зв'язку таким чином, що інший його атом після реакції опиняється ззовні утвореного циклу); продукти *ендо-циклізації* (коли внутрішньомолекулярна атака відбувається таким чином, що обидва атоми подвійного зв'язку опиняються всередині утвореного циклу) не спостерігаються (схема 8.5). У випадку синтезу циклів середнього розміру та макроциклів за реакцією Хека регіоселективність визначається не лише конкуренцією *екзо-* та *ендо-*напрямів циклізації, а й електронними та стеричними факторами замісників.

Схема 8.5



Слід зазначити, що приклад, наведений на схемі 8.5, демонструє можливість міграції кратного зв'язку в процесі реакції Хека за рахунок  $\beta$ -гідридного елімінування з альтернативного положення молекули. За наявності такої міграції у продукті реакції Хека може з'являтися хіральний центр, і в такому випадку використання оптично активних фосфінових лігандів (зокрема, BINAP) дозволяє очікувати можливості проведення асиметричного синтезу. Дійсно, в деяких випадках енантіоселективність такого процесу сягає 80–95% *ee*.

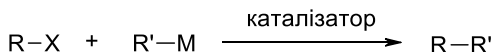
Подібні міграції подвійного зв'язку можливі і для міжмолекулярної реакції Хека; у такому випадку вони можуть виявитися небажаними. Для зменшення частки перегрупувань рекомендується зсув напрямку перебігу процесу в бік катіонного механізму, наприклад, за рахунок додавання солей Аргентуму (I) чи Талію (I).

Ще однією важливою модифікацією реакції Хека є додавання в реакційне середовище каталізаторів фазового переносу на кшталт тетрабутиламоній хлориду (*модифікація Джефери*) – це дозволяє суттєво знизити температуру перебігу процесу.

## 8.4. Реакції С–С-крос-сполучення за участю елементоорганічних сполук

Велику групу паладій-каталізованих реакцій утворення С–С зв'язку представляють крос-сполучення галогенідів або трифлатів та органічних похідних Стануму, Бору, Силіцію, Цинку, Магнію та інших елементів (схема 8.6).

Схема 8.6



R = алкеніл, арил, аліл, алкініл, бензил

R = алкеніл, арил, аліл, алкініл, бензил, алкіл

X = галоген, трифлат

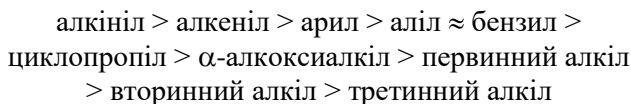
M = Sn (Стіл), В (Сузукі), Si (Хійяма), Zn (Негіші), Mg (Кумада), Zr, Al

Каталізатор: комплекс Pd(0) або Ni(0)

Оскільки перша стадія процесів крос-сполучення, наведених на схемі 8.6, є окиснювальним присєднанням, закономірності щодо компоненту R–X ті ж, що й для реакції Хека. Зокрема, для нуклеофугів має місце наступна послідовність щодо реакційної здатності:



Ряд реакційної здатності як для замісника R, так і для R' корелює з наведеним у підрозділі 8.3:



Щодо замісника R, перелічені синтетичні методи фактично обмежуються алкенільними та (гет)арильними субстратами. А от щодо замісника R' деякі з реакцій крос-сполучення вдається розширити на первинні, а в окремих випадках – на вторинні і навіть третинні (цикло)алкільні похідні ( $sp^2$ – $sp^3$  крос-сполучення). Це пов'язано зокрема і з тим, що у даному випадку β-гідридне та відновне елімінування стають конкурентними процесами на останній стадії.

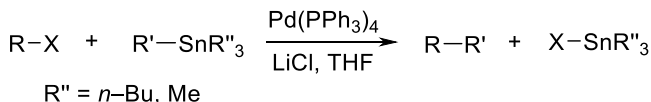
Слід відзначити, що для алкєнільних, а також циклопропільних субстратів реакція проходить зі збереженням конфігурації подвійного зв'язку / атома Карбону. У випадку інших  $sp^3$ -гібридних субстратів ситуація не є такою однозначною.

Каталітичні системи на основі Паладію, що використовуються у вищезгаданих реакціях, в загальних рисах обговорено у підрозділі 8.1. Окрім комплексів Паладію, деякі з реакцій крос-сполучення (зокрема, за участю магній- та цинкорганічних сполук) можуть ефективно каталізуватися також комплексами Нікелю.

#### 8.4.1. Реакція Стілле

Реакція Стілле полягає у взаємодії галогенідів або трифлатів з триалкілалкєніл- або -арилстананами у присутності комплексів Паладію (схема 8.7). З точки зору співвідношення реакційної здатності металоорганічного реагенту та толерантності щодо функціональних груп даний метод є, мабуть оптимальним серед усіх реакцій крос-сполучення, що обговорюються у даному підрозділі. Однак він має і ряд суттєвих недоліків. В першу чергу, стануморганічні сполуки є дуже токсичними, що суттєво обмежує сферу їх застосування. З іншого боку, так як три замісники біля атому Стануму є алкільними, використання реакції Стілле обмежується переважно  $sp^2$ - $sp^2$  сполученням.

Схема 8.7

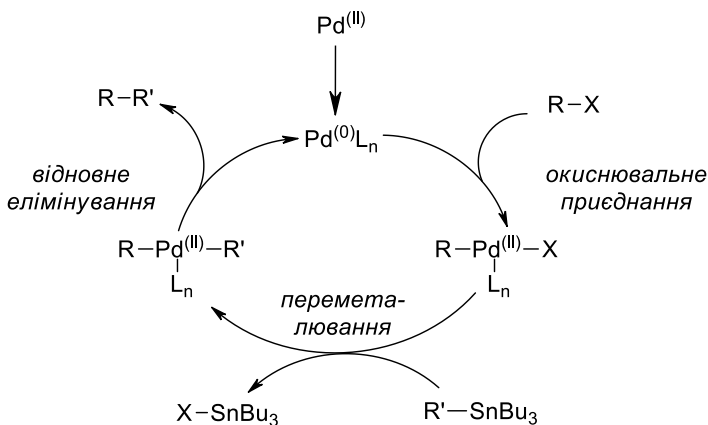


Найчастіше використовуються трибутилстанани; триметилстанільні похідні є більш реакційноздатними, проте й набагато більш токсичними.

Типовими розчинниками для проведення реакції Стілле є THF та DMF, хоча можуть використовуватися й інші апротонні розчинники. Процес може проходити як при кімнатній температурі, так і при нагріванні (20–100 °C). Для підвищення виходу продукту часто додають хлорид Літію; він стабілізує комплекс, що утворюється після окиснювального приєднання, і таким чином пришвидшує реакцію. Іншими добавками, що можуть під-

вишувати швидкість процесу (до сотень разів), є солі Купруму (I), наприклад CuI.

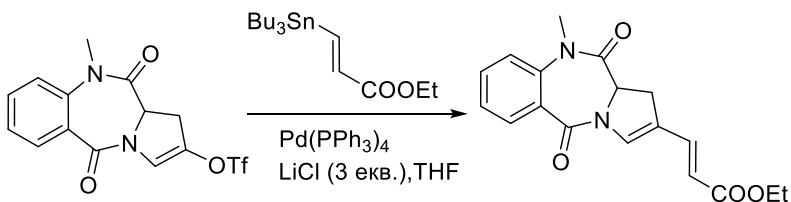
Схема 8.8

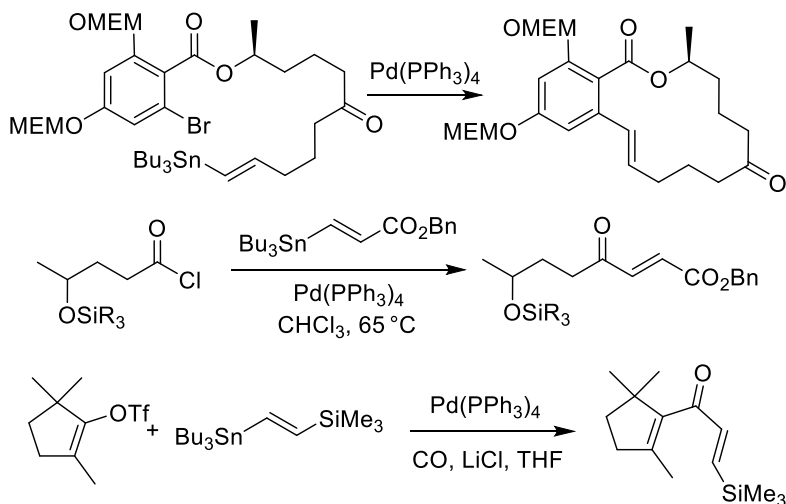


Механізм реакції Стіллі є типовим для всіх реакцій крос-сполучення і полягає у трьох стадіях: окиснювальне приєднання, переметалювання та відновне елімінування (схема 8.8; у випадку трифенілфосфіну  $n = 2$ ).

На схемі 8.9 наведено приклади використання реакції Стіллі, зокрема, для макроциклізації, за участю ацилгалогенідів (до речі, саме вони були одними з перших субстратів, досліджених у даному перетворенні), а також в атмосфері CO (при цьому відбувається вклинення останнього між двома алкенільними (арильними) замісниками).

Схема 8.9

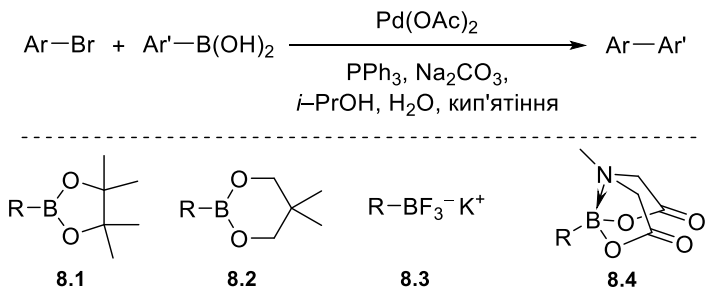




### 8.4.2. Реакція Сузукі – Мійяури

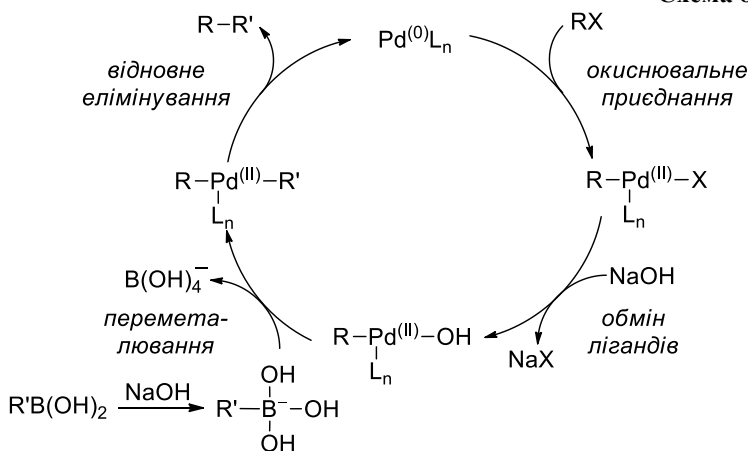
Провідна роль реакції сполучення за участю борорганічних сполук (реакція Сузукі – Мійяури, або просто реакція Сузукі) як методу утворення С–С зв'язку в сучасному органічному синтезі не викликає сумнівів. У класичному варіанті в якості нуклеофільної компоненти використовуються боронові кислоти, хоча придатними до використання є й інші похідні, зокрема, пінаколати (**8.1**), неопентилгліколеві естери (**8.2**), трифлуороборати (**8.3**) та MIDA боронати (**8.4**) (схема 8.10).

Схема 8.10



Видання *Organic Syntheses* пропонує наступні умови проведення реакції Сузуки – Мійяури між ароматичним бромідом та арилбороною кислотою: Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,3 мол. %), PPh<sub>3</sub> (0.9 мол. %), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 екв.), *i*-PrOH – вода, кип'ятіння. Тим не менш, описані у літературі методики проведення *sp*<sup>2</sup>–*sp*<sup>2</sup> сполучення за даним методом варіюються в дуже широких межах. В якості каталізаторів, окрім паладієвого комплексу трифенілфосфіну (активності якого у багатьох випадках достатньо), використовуються також комплекси dprf, XPhos та інших фосфінів, перелічених у підрозділі 8.1. Розчинником для реакції можуть бути різноманітні органічні, водно-органічні та навіть водні системи, але переважно застосовуються суміші води зі спиртами (1- та 2-пропанол), етерами (1,4-діоксан, THF, 1,2-диметоксиетан), толуеном. Температурний режим проведення процесу переважно варіюється в межах 20–120 °C (зазвичай, кип'ятіння). Нарешті, реакція потребує присутності порівняно сильних основ: карбонати (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) луги (NaOH, KOH), алкоголяти (MeONa, EtONa, *t*-BuOK), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> і навіть TlOH.

Схема 8.11



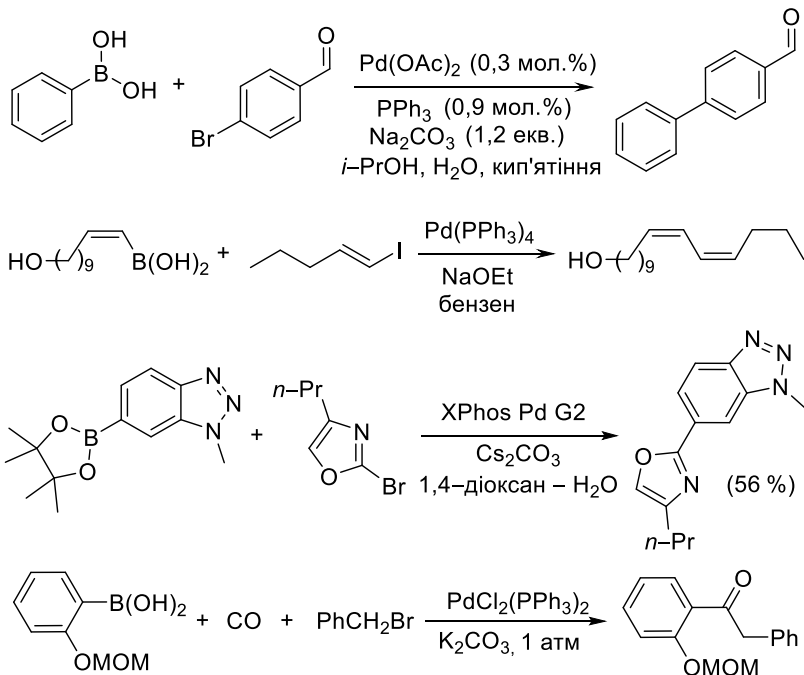
Роль основи визначається особливостями механізму реакції Сузуки – Мійяури. На відміну від більшості інших реакцій крос-сполучення за участю елементоорганічних сполук, боронові кислоти або їх естери потребують активації шляхом перетворення



на аніонну форму. Ще однією особливістю є наявність стадії лігандного обміну після окиснювального приєднання. Інші етапи процесу є типовими для реакцій C–C сполучення (схема 8.11).

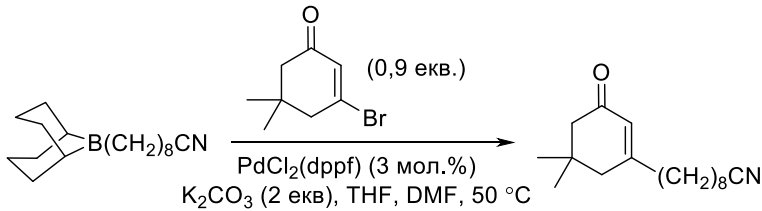
На схемі 8.12 наведено деякі приклади використання реакції Сузукі – Мійяури для крос-сполучення як в (гетеро)ароматичному, так і в аліфатичному ряду.

Схема 8.12



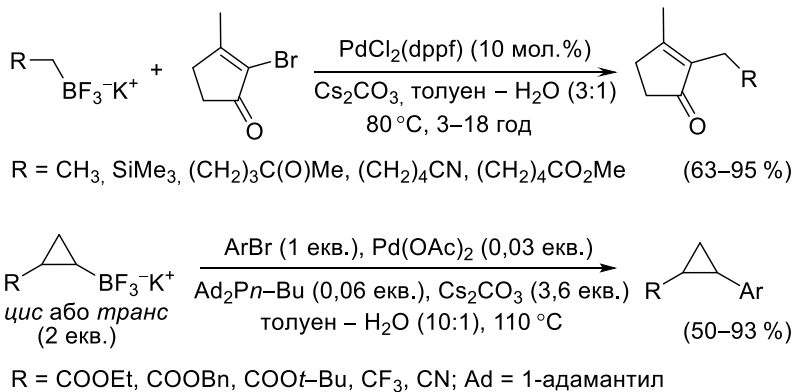
Суттєве розширення можливостей реакції Сузукі – Мійяури пов'язане з розробкою методик  $sp^2$ - $sp^3$  сполучення за участю аліфатичних борорганічних похідних. Ранні досягнення в цій галузі були пов'язані з використанням з цією метою триалкілборанів, зокрема, 9-борабіцикло[3.3.1]нонільних (9-BBN) похідних (схема 8.13). Значним недоліком даного методу є обмежена стійкість триалкілборанів на повітрі.

Схема 8.13



Іншим більш раннім методом є використання первинних алкілборонових кислот у присутності достатньо активних паладієвих каталізаторів (на зразок комплексу з dppf) та солей Аргентуму (I) або Талію (I). Недоліком цієї методики є помірна стійкість алкілборонових кислот в умовах реакції через схильність до протодоборилювання та тримеризації, а також необхідність використання еквімолярних кількостей солей важких металів.

Схема 8.14



Значного прогресу в обговорюваній галузі вдалося досягти завдяки введенню в широку практику алкілтрифлуороборатів, що на сьогодні є переважною формою борорганічних сполук аліфатичного ряду. Ці похідні є стійкими, кристалічними, мають чітку стехіометрію і за умови достатньої активності каталізатора дають продукти C–C крос-сполучення з високими виходами (схема 8.14). А з введенням в практику високоактивних каталітичних систем, наприклад, на основі CataCXium® А, метод став

ефективним для широкого кола трифлуороборатів, причому не лише первинних, але й деяких вторинних, а в окремих випадках (зокрема, для похідних циклопропану) – навіть третинних. Хоча трифлуороборати вже містять у своїй структурі тетракоординований атом Бору, що формально готовий до переметалювання, існує думка, що насправді в умовах реакції відбувається їх гідроліз до боронових кислот, що вивільняються контрольовано і одразу ж вступають у взаємодію.

Схожа ідея використовується у випадку MIDA боронатів **8.4** (рис. 8.5). В першу чергу ці похідні застосовуються з метою захисту боронового угруповання через їх визначну стійкість щодо широкого кола перетворень (зокрема, дії трифлуорометансульфонової кислоти, окиснення за Джонсом, відновного амінування, альдольної реакції, олефінування за Хорнером – Водсвортом – Емонсом та за Такаї, циклопропанування за участю діазометану, реакції Хека, метатезису тощо). Більше того, можливою є їх хроматографічна очистка. Також MIDA боронати є зручною формою зберігання нестійких боронових кислот, не лише аліфатичних, але й алкєнільних та гетероциклічних (таблиця 8.1).

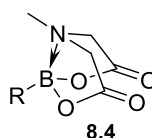


Рис. 8.5

Таблиця 8.1

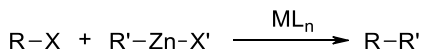
Замісник	Кількість речовини, %, що залишається після її зберігання за доступу повітря	
	боронова кислота, 15 діб	MIDA боронат, 60 діб
2-фурил	7	> 95
2-бензофурил	88	> 95
2-тієніл	80	> 95
1-Вос-пірол-2-іл	< 5	> 95
вініл	5	> 95
циклопропіл	31	> 95
2-піридил	нестійка	> 95

При цьому угрупування MIDA доволі легко знімається в лужному середовищі, і тому ці похідні можна використовувати для генерування боронових кислот *in situ* під час проведення реакції Сузукі – Мійяури (наприклад, у присутності  $K_3PO_4$ ). Ще однією перевагою MIDA боронатів є їх чітко визначена стехіометрія (вони мономерні) та розчинність у багатьох органічних розчинниках.

### 8.4.3. Реакція Негіші

Реакція Негіші полягає у взаємодії (гет)арил- або алкенілгалогенідів чи трифлатів з цинкорганічними сполуками у присутності комплексів Паладію (0) або Нікелю (0) (схема 8.15).

Схема 8.15



В якості цинкорганічних сполук можуть використовуватися діалкілцинки, але найчастіше ці похідні генерують *in situ* прямим синтезом або ж переметалюванням літій- чи магнійорганічних сполук; зокрема, придатними до взаємодії є реагенти Реформатського. Замісник  $R'$  може бути арильним чи алкенільним, але цілком прийнятними є й первинні та вторинні алкільні групи ( $sp^2$ - $sp^3$  крос-сполучення). В обох компонентах толерується наявність великого кола функціональних груп, що не взаємодіють з цинкорганічними похідними. Зокрема, можливе селективне заміщення атому Цинку в присутності фрагментів станану чи боронату, оскільки цинкорганічні сполуки є більш активними у реакціях метал-каталізованого крос-сполучення.

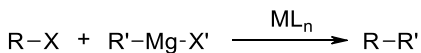
В якості прекаталізатора переважно достатнім є використання  $Pd(PPh_3)_4$ ; описано велику кількість прикладів застосування комплексів Нікелю, зокрема ацетилацетонату  $Ni(acac)_2$ . Розчинники повинні бути сумісними з наявністю цинкорганічних сполук; придатними до використання є бензен чи толуен, етери, DMF. Переважно сполучення проходить при кімнатній температурі, але можливе й нагрівання (20–100 °C).

Механізм реакції Негіші цілком аналогічний механізму реакції Стілліє.

#### 8.4.4. Реакція Кумади

Реакція Кумади є дуже спорідненою до реакції Негіші і полягає у взаємодії (гет)арил- або алкенілгалогенідів чи трифлатів з магнійорганічними сполуками у присутності комплексів Паладію (0) або Нікелю (0) (схема 8.16).

Схема 8.16



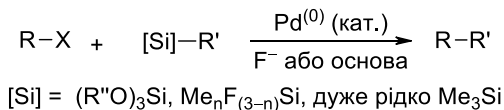
Привабливістю магнійорганічних сполук з точки зору використання у реакціях крос-сполучення є їх надзвичайна доступність та висока реакційна здатність. Їх недоліком є несумісність з великим колом функціональних груп, що суттєво обмежує синтетичні можливості методу. В іншому реакція Кумади цілком аналогічна реакції Негіші.

Слід згадати, що галогеніди та реактиви Гріньяра здатні до взаємодії і за відсутності металокаталізаторів (реакція типу Вюрца – Фіттіга), однак цей процес проходить у дещо більш жорстких умовах і часто супроводжується побічними реакціями.

#### 8.4.5. Реакція Хійями

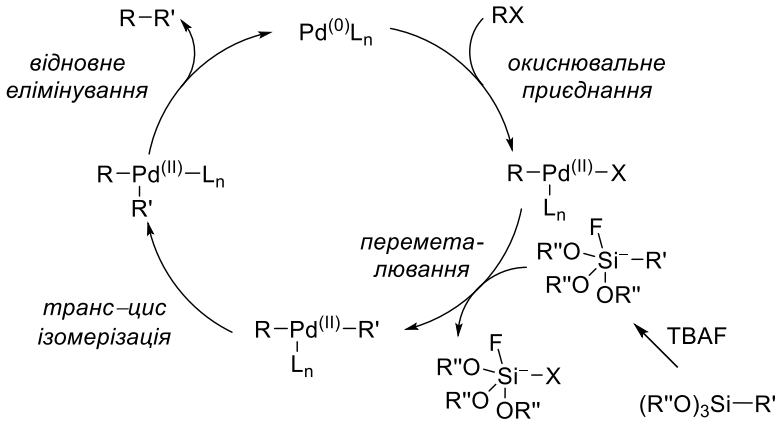
Дещо менш поширеним варіантом паладій-каталізованого C–C крос-сполучення є реакція Хійями, що полягає у взаємодії силіційорганічних сполук з (гет)арил- чи алкенільними галогенідами чи іншими подібними електрофілами (схема 8.17). В якості силільних субстратів найчастіше використовуються триалкоксилани, відповідні флуоровані похідні або силаноли; звичайні триалкілсилани дуже рідко є ефективними.

Схема 8.17



Реакція Хійями дуже схожа на реакцію Сузукі – Мійяури; зокрема, її механізм також передбачає активацію елементоорганічного субстрату переведенням в аніонну форму за допомогою флуорид-іонів або основ (схема 8.18).

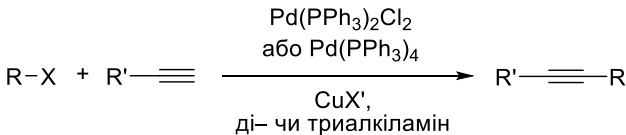
Схема 8.18



## 8.5. Реакція Соногашири

Надзвичайно ефективним методом створення С–С зв'язку є реакція Соногашири, що полягає у взаємодії (гер)арил- чи алкелігалогенідів або подібних електрофілів з термінальними ацетиленами (схема 8.19).

Схема 8.19

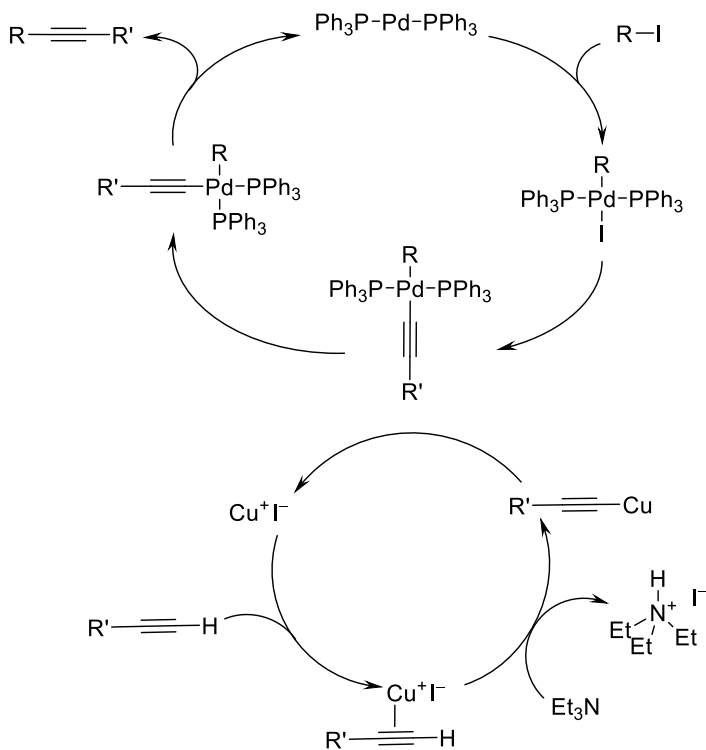


Значне поширення даного перетворення стало однією з головних причин зростання популярності будівельних блоків даного класу в останні десятиліття. А якщо взяти до уваги легкість перетворення потрійного зв'язку на насичені фрагменти (зокрема, шляхом каталітичного гідрювання), даний метод може бути легко застосований для здійснення формального  $sp^2$ - $sp^3$  крос-сполучення.

Особливістю даного перетворення є використання біметального каталізу: окрім стандартних комплексів паладію (як правило, достатніми є трифенілфосфінові), застосовуються також солі

Купруму (I) (найчастіше CuI). Повідомлялося про проведення реакції за відсутності Купруму, однак можливо, що ці сполуки все ж були присутні у вигляді невеликих домішок у паладієвому каталізаторі. Потрібною є також присутність основи типу ді- або триетиламіну, етилдїзопропіламіну. Реакцію найчастіше проводять у DMF за кімнатної температури. Важливим побічним процесом за умови доступу кисню є здвоювання вихідних ацетиленів (реакція Глазера).

Схема 8.20



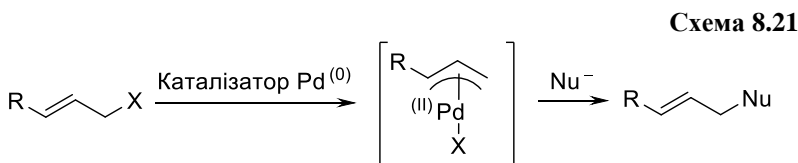
Якщо необхідним є введення у реакцію незаміщеного ацетиленового фрагменту, використовують триметилсилілацетилен з подальшим зняттям захисної групи.

Паладієвий каталітичний цикл є стандартним для реакцій крос-сполучення (схема 8.20). Роль Купруму (I) полягає в коор-

динації до потрійного зв'язку, що приводить до дуже суттєвого зростання кислотності ацетиленового протону; таким чином, навіть порівняно слабка основа типу амінів стає здатною його відірвати. Утворений ацетиленід Купруму вступає в переметалювання з відповідним паладійорганічним інтермедіатом, замикаючи другий каталітичний цикл.

## 8.6. Реакція Цуджі – Троста

Відомою є властивість Паладію утворювати доволі стійкі  $\eta^3$ -алільні комплекси. На цій особливості ґрунтується реакція Цуджі – Троста – паладій-каталізоване нуклеофільне заміщення в алільних похідних (схема 8.21). На перший погляд необхідність такого перетворення може викликати сумніви, адже алільні субстрати є одними з найбільш реакційноздатних в звичайних реакціях  $S_N1$  та  $S_N2$ .



Першою перевагою реакції Цуджі – Троста є проходження реакції за суттєво м'якших умов (більш низькі температури), а також дуже широке коло як субстратів, так і нуклеофілів, що можуть бути використані. Так, окрім типових алільних похідних для нуклеофільного заміщення на зразок алілгалогенідів та естерів сульфо кислот, в реакцію з високою селективністю можуть бути введені естери, карбонати, сульфони та інші похідні. Якщо говорити про коло нуклеофілів, то найважливішим, мабуть, є використання у реакції Цуджі – Троста *C*-нуклеофілів (аніонів метиленактивних сполук, енамінів та енолятів).

### *Алільні субстрати*

алілацетати	алілкарбонати	вінілоксирани
алілгалогеніди	алілсульфони	3-нітроалкени
алілсульфонати	алілтриалкіламонієві солі	

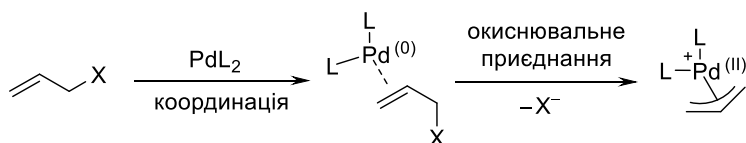


## Нуклеофіли

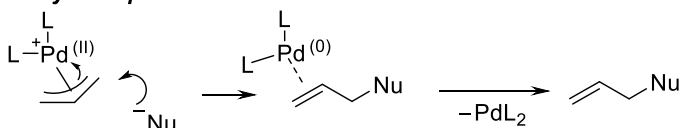
метиленактивні сполуки	енаміни	еноляти (B, Sn, Si)
солі NH-кислот	аміни	азиди
карбоксилати	феноляти	(алкоголяти)
сульфіати	тіоляти	похідні фосфору

Механізм реакції Цуджі – Троста включає попереднє утворення  $\pi$ -комплексу з подвійним зв'язком алільного угруповання, що перегрупується у  $\eta^3$ -комплекс – ключовий інтермедіат перетворення (схема 8.22).

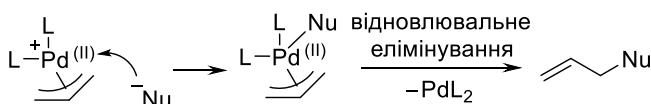
Схема 8.22



**м'які нуклеофіли:**



**жорсткі нуклеофіли:**



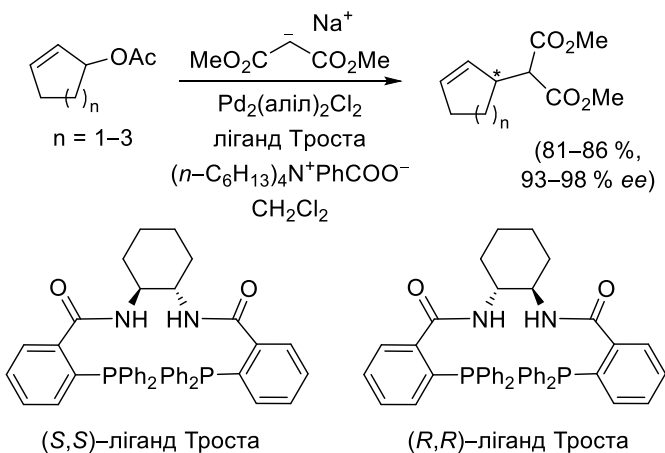
Подальший напрям проходження реакції залежить від природи нуклеофілу; у випадку жорстких нуклеофілів відбувається атака на атом Паладію та подальше відновне елімінування, тоді як для м'яких нуклеофілів спостерігається безпосередня атака на один із атомів Карбону алільної системи.

Таким чином, природа нуклеофілу є визначальною для стереохімії процесу у випадку вторинних (чи третинних) алільних субстратів. Оскільки стадія окиснювального приєднання проходить таким чином, що Паладій приєднується з протилежного до нуклефугу боку (обернення конфігурації; хоча на цій стадії існують також механізми рацемізації), то у випадку м'яких нукле-

офілів спостерігається загальне збереження конфігурації (через подвійне обернення), а у випадку жорстких – обернення. Це є ще однією перевагою реакції Цуджі – Троста, оскільки у випадку звичайного нуклеофільного заміщення може спостерігатися лише обернення конфігурації або (часткова) втрата оптичної активності.

У випадку несиметричних алільних субстратів, як і для звичайного нуклеофільного заміщення, для реакції Цуджі – Троста виникає проблема регіоселективності. Як правило, визначальним є стеричний фактор, а отже, атака нуклеофілу переважно проходить за менш заміщеним кінцевим атомом алільної системи. Тим не менш, у випадку порівняно невеликих за розміром нуклеофілів, а також у випадку достатньо електроноакцепторних лігандів біля атома Паладію визначальними можуть стати електронні фактори, що сприяють атаці за більш заміщеним атомом Карбону алільного угруповання.

Схема 8.23



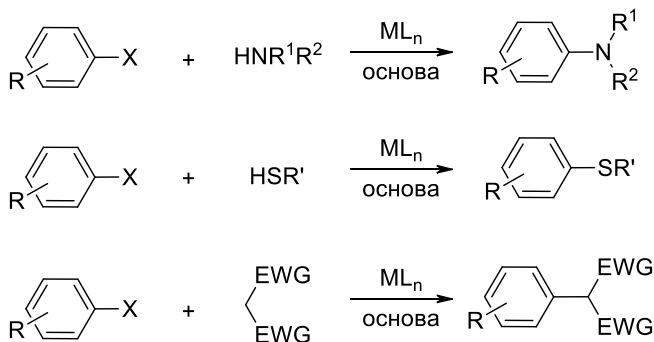
Важливою сферою застосування реакції Цуджі – Троста є асиметричне алілування (за Тростом). Прикладом таких перетворень є взаємодія циклічних алілових естерів з натріймалоновим естером у присутності паладієвого комплексу ліганду Троста (схема 8.23). Важливо, що вихідна речовина може бути рацемічною – в процесі реакції утворюється плоский симетричний

алілпаладієвий інтермедіат, подальший напрям атаки якого нуклеофілом визначається конфігурацією ліганду. В реакції асиметричного алілування можуть використовуватися й інші хіральні фосфінові ліганди, зокрема BINAP.

## 8.7. Реакція Бухвальда – Хартвіга

Як уже згадувалося у вступній частині цього розділу, розробки в галузі Паладій-каталізованого нуклеофільного заміщення у (гетеро)ароматичних сполуках у присутності основи (схема 8.24), що переважно здійснювалися групами американських вчених Стівена Бухвальда (Баквальда) і Джона Хартвіга, цілком заслуговують на присудження Нобелівської премії, оскільки вони докорінно змінили парадигму сучасного органічного синтезу.

Схема 8.24



X = I, OTf, Br, Cl; M = Pd, Ni, (Cu)

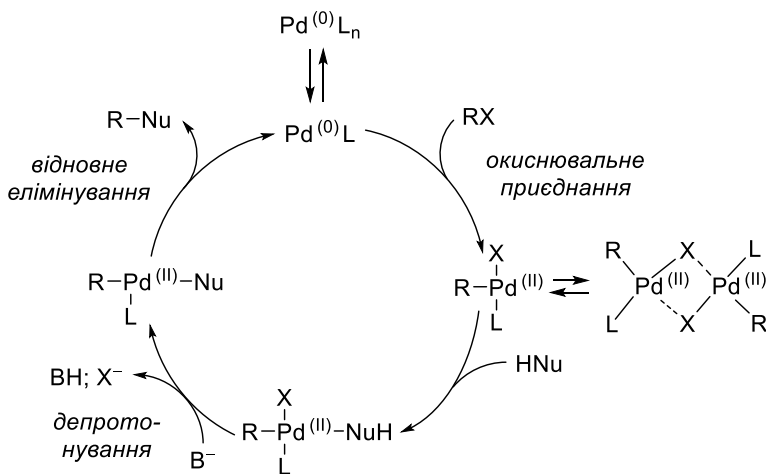
Слід зазначити, що реакція Бухвальда – Хартвіга є прикладом того, що для появи іменної реакції недостатньо просто бути її першовідкривачем – слід зрозуміти її потенціал та перетворити її на широкоживаний синтетичний метод. І дійсно, перші приклади паладій-каталізованого амінування неактивованих ароматичних галогенідів було описано ще в 1983 р. групою Мігіті; дослідження у цьому напрямку в ті часи проводилися й українськими вченими під керівництвом Л. М. Ягупольського. Тим не

менш, саме групи Бухвальда та Хартвіга перетворили ці поодинокі приклади на загальне перетворення, яке на сьогодні надійно ввійшло в арсенал інструментів, доступних хімікам-синтетикам, і майже витіснило з нього інші подібні реакції.

Відзначимо, що реакції сполучення ароматичних галогенідів з гетероатомними нуклеофілами можуть каталізуватися комплексами не лише Паладію (0), але й Нікелю (0) або Купруму (I). Останні перетворення є сучасним варіантом класичної реакції Ульмана і обговорюються в наступному підрозділі.

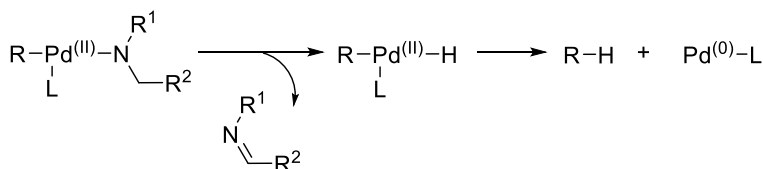
Механізм реакції Бухвальда – Хартвіга у випадку монодентатних фосфінових лігандів зображено на схемі 8.25. Ключовим моментом є утворення каталітично активної частинки  $\text{Pd}^{(0)}\text{L}$ ; саме тому критично важливим є використання об'ємних фосфінових лігандів. Активний комплекс вступає в окиснювальне приєднання з арилгалогенідом; утворений інтермедіат знаходиться у рівновазі з неактивним димером. Саме стійкість відповідних димерів пояснює неефективність каталітичних систем першого покоління (на основі трис(*орто*-толіл)фосфіну) у випадку арилідодидів. Подальша взаємодія мономерного інтермедіату з нуклеофілом, депротонування та відновне елімінування дає кінцевий продукт реакції.

Схема 8.25



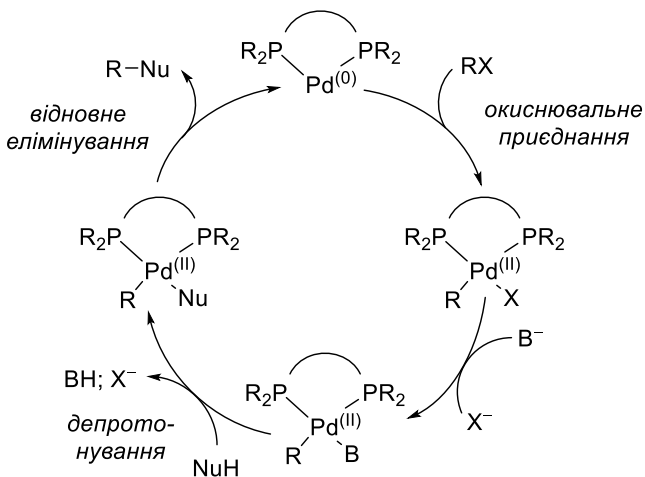
Слід зазначити, що ранні каталітичні системи на основі трис(*орто*-толіл)фосфіну є неефективними у випадку арилсульфонатів, оскільки нуклеофіл атакує не атом Паладію, а атом Сульфору. Ще один побічний процес може спостерігатися у випадку аліфатичних амінів; у даному випадку остання стадія відновного елімінування конкурує з  $\beta$ -гідридним елімінуванням, що дає продукт відновлення арилгалогеніду та імін (схема 8.26). У випадку монодентантних лігандів нового покоління усі перелічені побічні процеси стають менш характерними.

Схема 8.26



У випадку бідентантних лігандів каталітичний цикл дещо відрізняється (схема 8.27); зокрема, оскільки ліганд займає дві координаційні позиції біля атому Паладію, то максимально досяжна реакційна здатність відповідних інтермедіатів є обмеженою. Окрім цього, дещо відрізняється порядок стадій (а саме, утворення комплексу з основою передреде депротонуванню нуклеофілу).

Схема 8.27



Різноманітні варіації реакції Бухвальда – Хартвіга дозволяють провести арилювання *N*-нуклеofilів (первинні та вторинні аліфатичні аміни, первинні та вторинні аніліни, первинні та вторинні аміди, NH-гетероцикли, гідрозини та сечовини), *O*-нуклеofilів (аліфатичні спирти та феноляти), *S*-нуклеofilи (тіоли, тіофеноляти та тіокарбоксилати) та *C*-нуклеofilи (метиленактивні сполуки та еноляти, утворені з кетонів). Проблемним нуклеofilом досі залишається аміак; в якості його синтетичних еквівалентів запропоновано бензофенонімін, гексаметилдисилазид та трифенілсиліламін (рис. 8.6).

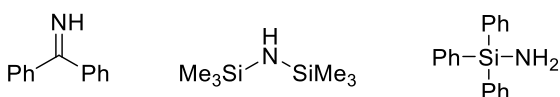
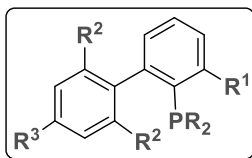


Рис. 8.6

З моменту першої публікації Бухвальда та співробітників 1994 року змінилося декілька генерацій умов проведення реакції Бухвальда – Хартвіга. Ранні роботи покладалися на використання трис(*орто*-толіл)фосфіну в якості ліганду та *трет*-бутилату натрію чи LiHMDS як основи у толуені при кип'ятінні.

**замісники  $R^2$ :** підвищують стабільність каталізатора шляхом запобігання циклометалюванню; сприяють утворенню частинки  $LPd^{(0)}$

**замісник  $R^3$ :** якщо присутній, то з метою спрощення синтезу ліганду



**замісник  $R^1$ :** якщо присутній, прискорює відновне елімінування

**замісники  $R$ :** донорні групи полегшують окиснювальне приєднання

**ароматичне ядро:**  
запобігає окисненню  $PR_2$ ;  
прискорює відновне елімінування

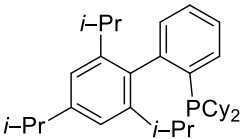
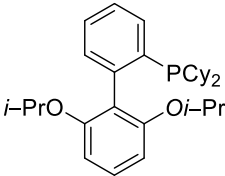
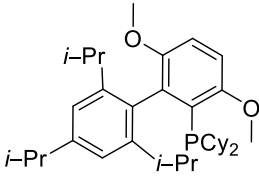
Рис. 8.7

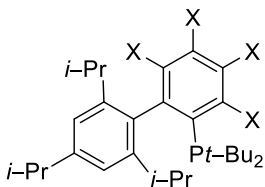
Суттєвого прогресу вдалося досягти завдяки переходу до бідентантних фосфінових лігандів, зокрема BINAP, dppf та Xantphos, що було запропоновано групою Хартвіга. Останній

ліганд, зокрема, дозволив перехід до більш слабких основ типу  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Наступна генерація передбачала повернення до монодентантних фосфінових лігандів, але суттєво більш просторово утруднених. Прикладом таких лігандів є трис(*трет*-бутил)-фосфін, але його недоліком є обмежена стійкість до окиснення.

Справжньою знахідкою стала розробка групою Бухвальда ліганду XPhos, що став родоначальником цілої серії фосфінових лігандів – стерично утруднених біарильних похідних (див. також підрозділ 8.1). Основні структурні особливості цих лігандів відображено на рис. 8.7. Авторами було розроблено рекомендації щодо лігандів даної групи, що є оптимальними для тих чи інших нуклеofilів (таблиця 8.2).

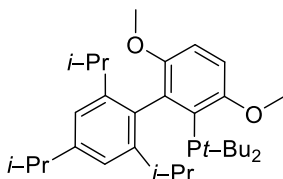
Таблиця 8.2

Ліганд	Особливості використання
 <p data-bbox="258 885 329 911">XPhos</p>	<p data-bbox="591 762 844 788">порівняно дешевий;</p> <p data-bbox="468 798 971 823">придатний для широкого кола субстратів;</p> <p data-bbox="560 833 883 858">рекомендується як ліганд</p> <p data-bbox="538 868 902 893">для первинних експериментів</p>
 <p data-bbox="255 1134 337 1157">RuPhos</p>	<p data-bbox="609 986 829 1011">оптимальний для:</p> <p data-bbox="524 1027 916 1053">вторинних аліфатичних амінів;</p> <p data-bbox="598 1062 844 1088">вторинних анілінів;</p> <p data-bbox="516 1098 925 1123">стерично утруднених субстратів</p>
 <p data-bbox="244 1374 351 1396">BrettPhos</p>	<p data-bbox="493 1267 945 1292">оптимальний для первинних амінів;</p> <p data-bbox="493 1302 945 1327">можливе їх селективне арилювання</p>



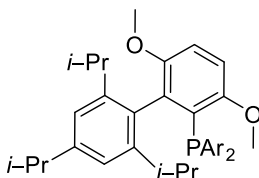
$t\text{-BuXPhos}$  ( $X = \text{H}$ )  
 $\text{Me}_4t\text{-BuXPhos}$  ( $X = \text{Me}$ )

оптимальний для:  
 NH-гетероциклів;  
 лактамів;  
*N*-гетариланілінів;  
 гідразинів



$t\text{-BuBrettPhos}$

оптимальний для:  
 первинних амідів;  
 сечовин



JackiePhos

оптимальний для  
 вторинних амідів  
 ( $\text{Ar} = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ )

Як уже згадувалося вище, реакція Бухвальда – Хартвіга потребує присутності доволі сильної основи; окрім перелічених вище  $\text{NaOt-Bu}$ ,  $\text{LiHMDS}$  та  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , можуть використовуватися  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . У таблиці 8.3 перелічені їх основні переваги та недоліки.

Типовим розчинником для проведення реакції Бухвальда – Хартвіга є толуен; відомі приклади використання етерів (зокрема, 1,4-діоксану) та *трет*-бутанолу. Як правило, процес проходить при підвищених температурах (100 °C і вище), хоча є винятки.

Бухвальдом та співробітниками було розроблено приблизний алгоритм дій щодо оптимізації умов проведення реакції. Так, причиною низької конверсії вихідної сполуки може бути неефективне утворення каталітично активних частинок, що може бути вирішено зміною паладієвого прекаталізатора (зокрема, застосу-



ванням похідних Pd G1–G4) чи збільшенням кількості катализатора. Також може бути низькою швидкість процесу, що слід вирішувати підвищенням температури (чи просто збільшенням часу проведення реакції).

Таблиця 8.3

Основа	Переваги	Недоліки
NaOt-Bu	Найвища швидкість реакції та найнижча необхідна кількість катализатора	Несумісний з багатьма електрофільними групами
LiHMDS	Може використовуватися для субстратів, що містять активні протони Працює за низьких температур	У твердому стані чутливий до повітря Несумісний з деякими групами за підвищених температур
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Демонструє найвищу толерантність щодо функціональних груп і при цьому доволі високу реакційну здатність	Порівняно дорогий При масштабуванні можуть бути проблеми з перемішуванням
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Чудова толерантність щодо функціональних груп Часто найефективніші для арилювання амідів Дешеві	Можуть потребувати великої кількості катализатора та тривалого часу проведення реакції (найменш ефективні)

Утворення цільового продукту з низьким виходом при значній конверсії вихідної сполуки, швидше за все, пов'язане з несумісністю деяких функціональних груп у молекулах вихідних речовин з умовами проведення реакції. У такому випадку можна спробувати використання більш слабкої основи (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> чи K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).

Якщо фіксується продукт відновлення вихідного арилгалогеніду, це може пояснюватися розкладом каталізатора або ж неефективністю стадії відновного елімінування. У першому випадку рекомендується зниження температури проведення процесу. У другому ж – використання більш ефективних об'ємних лігандів.

Утворення продукту заміщення галогену на гідроксильну групу, а також відповідного діарилового етеру, імовірно, викликане взаємодією відповідного інтермедіату з водою. Очевидним вирішенням даної проблеми є висушування реагентів та розчинника, а також додавання активованих молекулярних сит.

Нарешті, якщо в реакційній суміші присутній продукт здвоювання вихідного галогеніду за типом реакції Вюрца, можливим є неефективне переметалювання. У такому випадку слід спробувати використання менш стерично утрудненого та/або більш донорного ліганду. Іншим вирішенням проблеми може виявитись зміна розчинника (наприклад, толуену на 1,4-діоксан або *t*-BuOH).

Слід підкреслити, що хоча перелічені вище рекомендації стосувалися реакції Бухвальда – Хартвіга, більшість із них є загальними для паладій-каталізованого крос-сполучення.

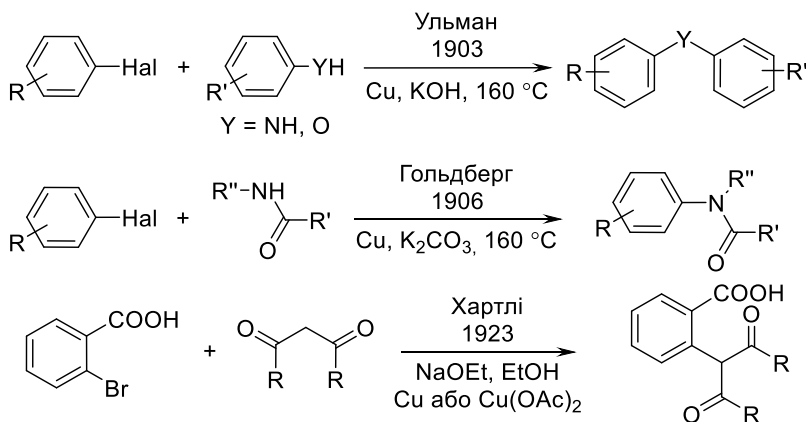
## 8.8. Сучасні варіації реакції Ульмана

Ще у 1903 р. Фріцом Ульманом було повідомлено про синтез діарілових етерів шляхом взаємодії арилгалогенідів та фенолів нагріванням з металічною міддю або оксидом Купруму (II) та лугом при високих температурах (близько 160 °C) (схема 8.28). Через декілька років його дружина, Ірма Гольдберг, розширила даний метод на вторинні аміди та аніліни. А в 1923 р. Хартлі повідомив про арилювання за схожих умов метиленактивних сполук.

Майже сотню років ці методи знаходили дещо обмежене застосування, в першу чергу через доволі жорсткі умови проведення реакцій. І лише наприкінці XX століття, значною мірою завдяки зусиллям знову ж таки груп Бухвальда та Хартвіга, відбулося відродження купрум-каталізованих методів крос-сполучення. Передумовою цього стало розуміння того, що каталітично активною формою Купруму є сполуки зі ступенем окиснення

+1. Таким чином, в реакцію вводяться солі на кшталт CuI або CuOTf. Ще однією важливою рисою є використання лігандів, що стабілізують Купрум (I) у розчині. Це дозволяє також знизити температуру проведення реакції (80–100 °C) та перейти до використання більш слабких основ (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> і навіть CsOAc, хоча в деяких випадках все ж застосовують *t*-BuOK). Типовими розчинниками для проведення реакції є толуен чи ксилени, DMF, DMSO, рідше 2-пропанол.

Схема 8.28



Вибір ліганду для проведення крос-сполучення в першу чергу визначається природою нуклеофілу, що використовується для заміщення (рис. 8.8). Так, у випадку первинних та вторинних анілінів, амідів та NH-гетероциклів прийнятним є використання класичних лігандів з координаційної хімії Купруму (2,2'-біпіридил (bipy), 1,10-фенантролін (phen), етилендіамін (en), TMEDA, 1,2-діаміноциклогексан та його похідні тощо). Первинні та вторинні аміни, як правило, арилюються у присутності *O*-донорних лігандів (1,2-діоли, аміді саліцилової кислоти тощо). В деяких випадках (наприклад для амінокислот та у випадку внутрішньо-молекулярних циклізацій), реакція не потребує ліганду взагалі. У випадку *O*- та *S*-нуклеофілів, хоча є багато прикладів використання діамінових лігандів та 1,2-діолів, непогані результати показують також β-дикарбонільні сполуки.

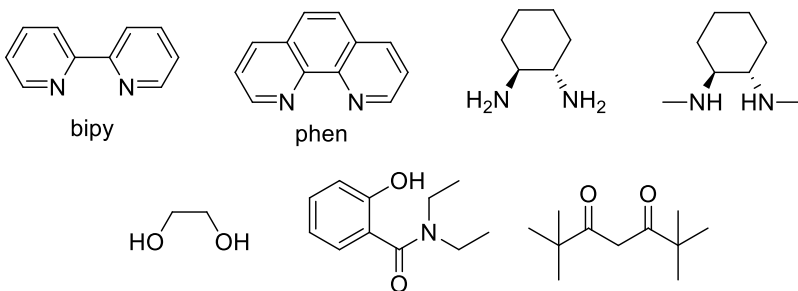


Рис. 8.8

Окремі приклади реакцій купрум-каталізованого сполучення наведено на схемі 8.29.

Схема 8.29

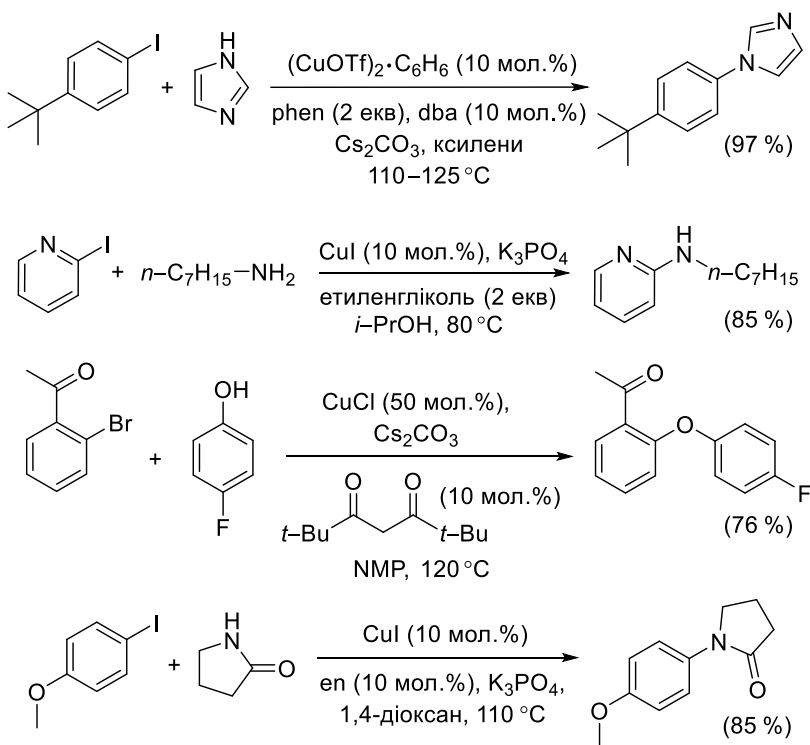
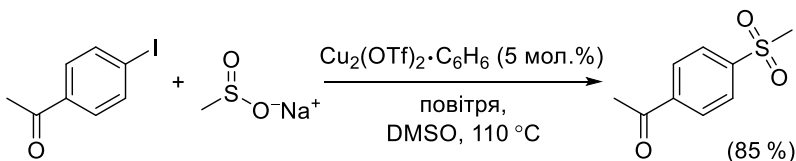
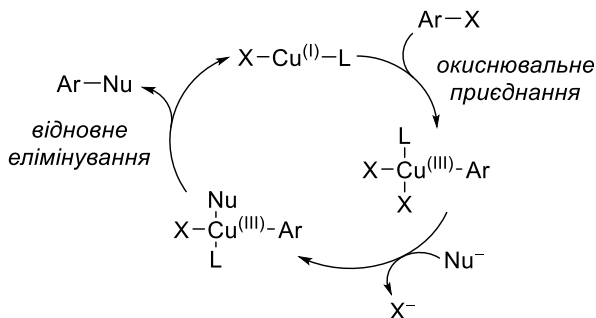


Схема 8.29 (закінчення)



Спрощено механізм реакцій типу Ульмана можна представити наступним чином (схема 8.30). На першій стадії відбувається окиснювальне приєднання арилгалогеніду з переходом Купруму зі стану (I) у (III). Друга стадія є обміном галогеніду на аніон нуклеофілу. Каталітичний цикл завершується відновним елімінуванням продукту та регенерацією комплексу Купруму (I).

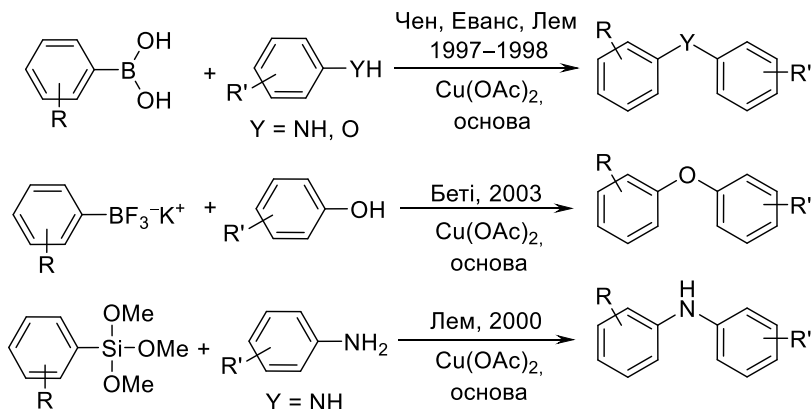
Схема 8.30



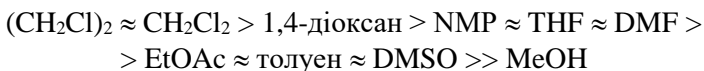
## 8.9. Реакція Чена – Лема

На початку 2000-х років відбулося становлення групи перетворень, що доволі швидко стали новим синтетичним методом створення зв'язку Карбон–гетероатом. Мова йде про реакцію Чена – Лема – сполучення боронових кислот, їх естерів або ж трифлуороборатів з *N*- та *O*-гетероатомними нуклеофілами та споріднені перетворення (схема 8.31). Окрім бороорганічних похідних, в реакцію вступають триалкоксисилани, триалкіл-станани, йодонієві солі, похідні Плюмбуму (IV) та Вісмуту (V), однак ці реакції з очевидних причин широкого поширення не набули.

Схема 8.31



В якості нуклеofilів можуть бути використані аліфатичні та ароматичні аміни, амідні, NH-гетероцикли, сечовини, сульфонаміди, феноли тощо. Початковий варіант потребував присутності солі Купруму (II) як стехіометричного окисника; більш сучасні методики передбачають використання каталітичної кількості  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  за доступу повітря як співокисника. Реакція також потребує присутності порівняно слабкої основи на зразок триетиламіну, піридину,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  або  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . Щодо ефективності різних розчинників було встановлено наступний ряд:



Приклади реакцій Чена – Лема наведено на схемі 8.32.

Схема 8.32

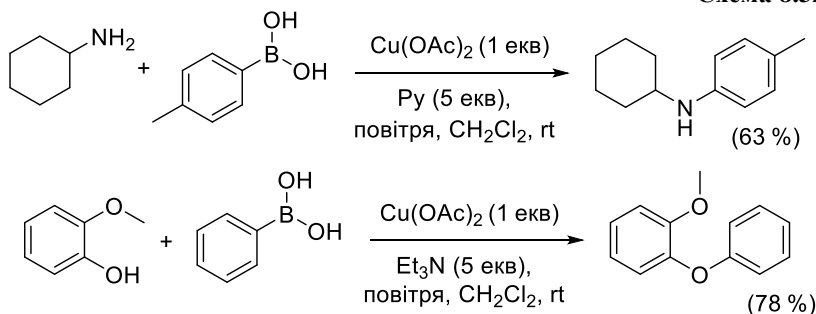
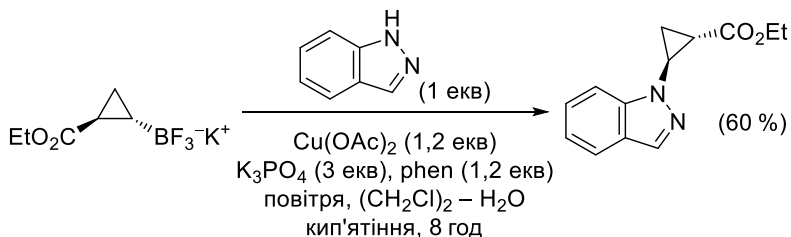
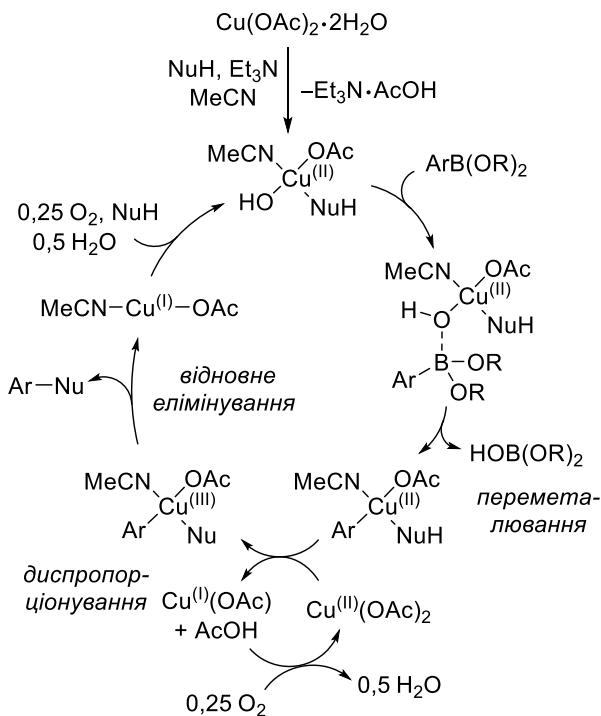


Схема 8.32 (закінчення)



Щодо механізму реакції Чена – Лема було висловлено декілька версій; мабуть, найновіше ґрунтовне дослідження з цього питання було опубліковане у 2017 р. групою британських учених (схема 8.33).

Схема 8.33



Запропонований авторами механізм розпочинається із взаємодії ацетату Купруму (II) з нуклеофілом та основою з утворенням активної форми, здатної взаємодіяти з бороною похідною. Після стадії переметалювання відбувається диспропорціонування з окисненням інтермедиату до похідної Купруму (III), що може вступати у відновне елімінування з утворенням цільового продукту та комплексу Купруму (I). Каталітичний цикл замикається шляхом окиснення останнього киснем повітря за участю нуклеофілу.



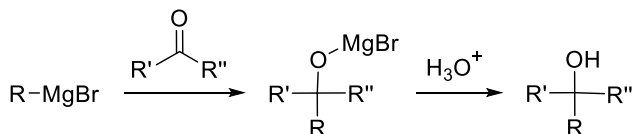
## 9. Карбонільна група як електрофіл у реакціях з металоорганічними сполуками

Приєднання металоорганічних сполук (наприклад, реактивів Грін'єра) до карбонільного фрагменту – давно й добре знана реакція, що з моменту свого відкриття посприяла розв'язку багатьох задач синтетичної органічної хімії. Разом із тим, як і будь-яка інша методологія, в рамках класичного підходу ця реакція мала певні обмеження і труднощі, які в подальшому дослідники намагалися подолати. В даному розділі висвітлено ряд важливих здобутків синтетичної органічної хімії в цій галузі.

### 9.1. Реакція Грін'єра

Реактиви Грін'єра – моноалкілмагнійгалогеніди – реагують практично з усіма карбонільними похідними, що можна зобразити загальною схемою 9.1.

Схема 9.1



Із деякими класами карбонільних сполук взаємодія реактивів Грін'єра відбувається відносно швидко, з високим виходом та з мінімумом побічних реакцій; це – альдегіди, кетони, естери та  $\text{CO}_2$ . Взаємодія з похідними, активність яких занадто висока або низька, а також зі сполуками,  $\text{C}=\text{O}$ -група яких оточена об'ємними замісниками, ускладнюється низкою побічних процесів. Такими "проблемними" карбонільними сполуками є:

- хлороангідриди (занадто висока реакційна здатність, можливість реагувати із кількома еквівалентами магнійорганічної сполуки);
- третинні амідні (низька реакційна здатність);
- нітрили (часто відбувається депротонування за  $\alpha$ -положенням під дією магнійорганічної сполуки);

- стерично утруднені субстрати (низька реакційна здатність та, за можливості, депротонування);
- $\alpha, \beta$ -ненасичені субстрати (конкуренція 1,2- та 1,4-приєднання);
- іміни (депротонування за  $\alpha$ -положенням).

Найбільш помітними з побічних процесів у реакціях карбонільних похідних із реактивами Гріньяра є відновлення магнійорганічною сполукою C=O групи (за наявності в  $\beta$ -положенні магнійорганічної сполуки атома Н) і, якщо це принципово можливо, енолізація карбонільної сполуки та подальші перетворення енолу (наприклад, альдольна конденсація). Також у випадку  $\alpha, \beta$ -ненасичених субстратів слід враховувати, що приєднання реактиву Гріньяра може відбуватися двома шляхами: як 1,2- або як 1,4-приєднання; і який із цих варіантів буде мати перевагу – залежить не лише від характеру реагентів, але й від умов проведення реакції.

Деяких із небажаних реакцій можна уникнути, застосовуючи як альтернативу реактивам Гріньяра інші металоорганічні сполуки. Наприклад, використання більш активних літійорганічних реагентів дозволяє зменшити вміст побічних продуктів відновлення карбонільної групи, але більше сприяє енолізації.

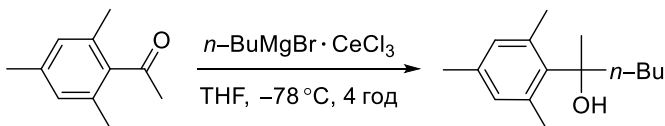
## 9.2. Церієві реагенти

У цілому використання церійорганічних сполук порівняно із реактивами Гріньяра є в препаративному сенсі більш складним (зокрема, потрібна ретельна підготовка та осушка хлориду Церію для синтезу його органічних похідних, реакції за їхньою участю проводять, як правило, за температури  $-78^\circ\text{C}$ ). Проте саме за допомогою органічних похідних Церію можна здійснити деякі перетворення, які були б неможливими для відповідних магнійорганічних сполук.

Органічні похідні Церію (як і Магнію) – досить жорсткі реагенти, але на відміну від магнійорганічних сполук, церійорганічні сполуки майже позбавлені основних властивостей, тому їх рекомендовано застосовувати у випадку субстратів, схильних до побічних процесів, пов'язаних із депротонуванням.

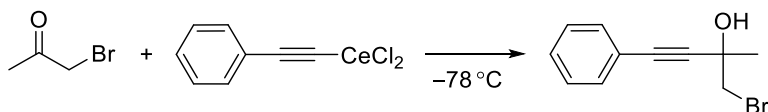
Так, церійорганічні сполуки можуть реагувати з просторово ускладненими кетонами, навіть із *o,o'*-дизаміщеними ацетофенонами (схема 9.2). У наведеному прикладі церієві реагенти було згенеровано *in situ* із реактивів Грін'єра.

Схема 9.2



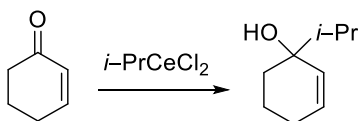
Також, використовуючи похідні Церію, можна значно розширити коло карбонільних сполук, здатних взаємодіяти з металоорганічним реагентом; зокрема, допустима наявність у молекулі галогенів, епоксидного фрагменту й деяких інших функціональних груп (схема 9.3).

Схема 9.3



Наслідком взаємодії церієвих реагентів з  $\alpha,\beta$ -ненасиченими карбонільними сполуками є селективне 1,2-приєднання (схема 9.4).

Схема 9.4



У деяких випадках, коли активність похідних Церію для певної реакції за звичайних умов була недостатньою, процес вдавалося активізувати завдяки застосуванню ультразвуку.

Потрібно уточнити, що істинна будова церійорганічних похідних значно складніша за спрощену формулу  $\text{RCeCl}_2$ , якою користуються при написанні реакцій, особливо в розчинах, де встановлюється рівновага Шленка.

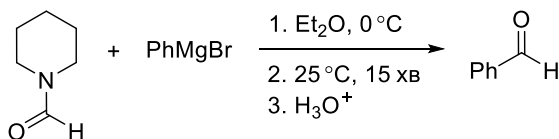
### 9.3. Синтез альдегідів / кетонів із похідних карбонових кислот

Основною задачею приєднання металоорганічних реагентів до похідних карбонових кислот як методу одержання альдегідів або кетонів є дотримання стехіометричного співвідношення реагентів 1 : 1; адже похідні карбонових кислот можуть реагувати із 2 екв металоорганічної сполуки з утворенням спиртів.

Раніше найбільш популярними металоорганічними реагентами для синтезу альдегідів і кетонів із похідних карбонових кислот були сполуки Літію; хороші результати в реакціях із багатьма естерами дають також реактиви Гріньяра.

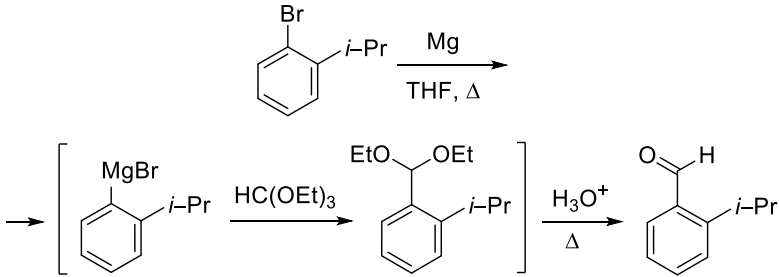
Для одержання альдегідів, що очевидно, як вихідні субстрати потрібні похідні формиатної кислоти. Наприклад, реакція Буво – це взаємодія реактивів Гріньяра з *N,N*-діалкілформамідами: DMF, *N*-формілпіперидином (схема 9.5) тощо. На відміну від амідів інших карбонових кислот, формаміди спроможні реагувати за низьких температур; також це – доступні речовини малої вартості, тому їх можна застосовувати в великому надлишку до магнійорганічної сполуки. Усе це допомагає уникати приєднання другого еквіваленту реактиву Гріньяра, тому переважно синтез альдегідів із формамідів не викликає труднощів.

Схема 9.5



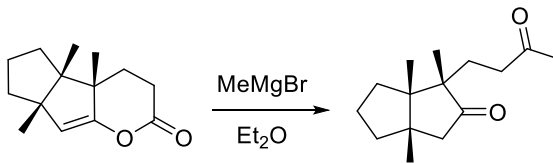
Замість амідів можна використовувати ортоформиати (*реакція Бодро – Чичибабина*, схема 9.6). Реакція відбувається під час нагрівання; в цих умовах ортоестер дисоціює з утворенням стабілізованого катіону, що при взаємодії з реактивом Гріньяра утворює ацеталь (механізм S<sub>N</sub>1); останній при кип'ятінні в кислому середовищі зазнає гідролізу з утворенням цільового альдегіду.

Схема 9.6



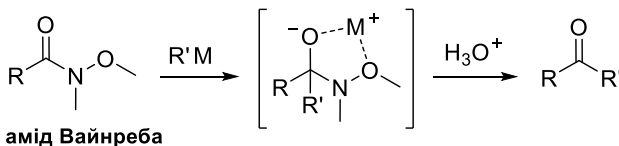
Як згадувалося вище, для одержання кетонів можна подіяти літій- або магнійорганічними похідними на естери або аміді карбонових кислот; наприклад, зображене на схемі 9.7 перетворення, фактично, є класичною реакцією Гріньяра за участю лактону з енольним фрагментом. Вочевидь, основною проблемою таких перетворень є подальша взаємодія продукту, що часто має вищу за вихідну сполуку реакційну здатність, із реактивом Гріньяра.

Схема 9.7



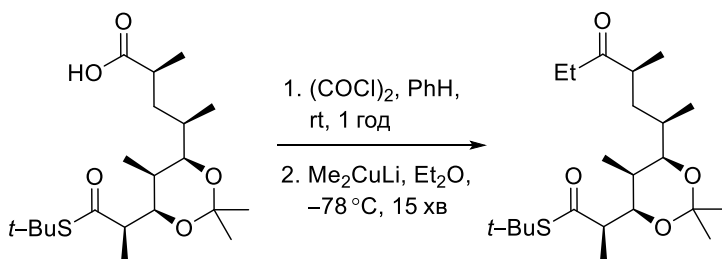
Оптимальною для синтезу кетонів реакційною здатністю володіють так звані *аміді Вайнреба* (*N,O*-диметильні похідні гідроксамових кислот): унаслідок приєднання металоорганічного реагенту до таких амідів легко утворюються відносно стабільні хелатні комплекси (схема 9.8), які у процесі обробки реакційної суміші гідролізують з утворенням цільових кетонів.

Схема 9.8



Для перетворення на кетони таких активних похідних карбонових кислот як хлороангідриди, особливо за наявності в молекулі додаткових функціональних груп, краще використовувати орگانокупрати – у цьому випадку практично відсутня проблема подальшої взаємодії кетону з металоорганічною сполукою, оскільки купрати для цього не достатньо активні. Такий самий результат можуть забезпечити органічні похідні Кадмію та Мангану, але натепер ці похідні використовуються дуже обмежено. Так, за допомогою реагента Гілмана вдалося отримати метилкетон на основі хлороангідриду, у молекулі якого, окрім цієї групи, містились також тіоестерний і кетальний фрагменти (схема 9.9).

Схема 9.9



#### 9.4. Цинкорганічні реагенти

Хімія цинкорганічних сполук за понад столітню історію свого розвитку пережила кілька "злетів і падінь". Історично цинкорганічні сполуки були одними із перших металоорганічних похідних, які вивчались систематично; саме зі сполук Цинку шляхом переметалювання було отримано ряд інших металоорганічних похідних; деякі цинкорганічні сполуки були цілеспрямовано використані для доведення положень структурної хімії (А. М. Бутлеров, 1864 р.: синтез *трет*-бутилового спирту із ацетилхлориду та диметилцинку). Великий інтерес свого часу викликала реакція Реформатського: після її відкриття ряд досліджень було присвячено встановленню механізму та вилученню проміжних цинкорганічних сполук. Згодом реактиви Грін'яра, як більш активні нуклеофільні реагенти, відчутно потіснили похідні Цинку з багатьох сфер органічного синтезу; але останнім

часом, завдяки новітнім дослідженням, цинкорганічні похідні використовуються у препаративній хімії все частіше: серед їхніх переваг, як мінімум, можливість отримати металоорганічний реагент на основі алкілгалогенідів із досить великим переліком допустимих функціональних груп.

#### 9.4.1. Методи одержання цинкорганічних сполук

Залежно від поставленої задачі, можна синтезувати три види цинкорганічних сполук: моноалкілцинкгалогенід і діалкілпохідні Цинку з однаковими й різними замісниками (рис. 9.1).

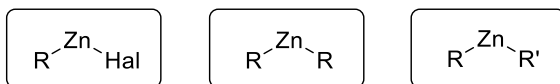
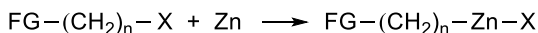


Рис. 9.1

Перший тип похідних має більше препаративне значення й може бути синтезований безпосередньо з алкілгалогенідів та металічного цинку або його еквівалентів у розчинах етерів, сумішах вуглеводень – DMF, НМРА тощо, й навіть без розчинника (принципово це можливо, але останнім часом практично не використовується).

Схема 9.10



X	Zn	FG
Cl, Br, I, OSO <sub>2</sub> Me	Zn (пил), Zn-Cu, Zn-Ag, Zn Pike, Et <sub>2</sub> Zn	ROOC, ROOC=C, ROOC≡C, RCO, RCOC=C, RNHCO, RC≡C, NC, ROOCNH, RCONH, (RCO) <sub>2</sub> N, Hal, RCOO, PhS, PhOS, PhO <sub>2</sub> S, PhCOS, (RO) <sub>2</sub> OP, Me <sub>3</sub> Si, (n-Bu) <sub>3</sub> Sn, (RO) <sub>2</sub> B
n		
2-6		

Як було сказано вище, наявність ряду функціональних груп у молекулі алкілгалогеніду (схема 9.10) не перешкоджає утворенню цинкорганічної похідної; відстань між реакційним центром

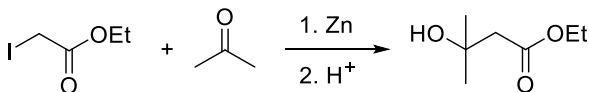
та додатковою функцією теж може варіюватися, особливо важливими є сполуки із  $n = 2$  (схема 9.10), оскільки аналогічні за будовою похідні інших металів, окрім Цинку, добути важко. Також у ланцюгу, що з'єднує реакційний центр та інертну до дії цинку функціональну групу, можуть бути кратні зв'язки у положенні 3 і далі.

Ефективність синтезу цинкорганічної сполуки з відповідного галогеніду, звісно, суттєво залежить від характеристик металічного реагенту. Для активних похідних достатнім буде використання звичайного чистого цинкового пилю; хороші результати дають металічні пари цинк – мідь та цинк – срібло; для менш активних галогенідів можна застосувати цинк Ріке – активований дрібнодисперсний цинк, приготований шляхом відновлення хлориду цинку лужним металом (натрій, калій). Також для переведення в цинкорганічну похідну галогенідів із низькою активністю можна застосувати діетилцинк: необхідна металоорганічна сполука утвориться внаслідок обмінного процесу. За необхідності, додаткову активацію реакції може забезпечити ультразвук.

#### 9.4.2. Реакція Реформатського

У 1887 р. С. Реформатським було повідомлено про взаємодію етилового естеру хлоро- або йодооцтової кислоти з ацетоном в присутності металічного цинку, що приводить до утворення естеру  $\beta$ -кетокислоти (схема 9.11).

Схема 9.11



Це перетворення ввійшло в органічну хімію під назвою "реакція Реформатського", і згодом з'явилося багато його модифікацій. Зараз цю реакцію проводять у розчиннику (діетилловий етер, THF), часто під час нагрівання, із попередньою активацією цинку і, головне, – роздільно по стадіям: спочатку в розчиннику  $\alpha$ -галогеноестер взаємодіє з цинком, метал, який не прореагував, відділяють, після чого до утвореного розчину цинкорганічної похідної додають карбонільну сполуку. На стадії виділення для

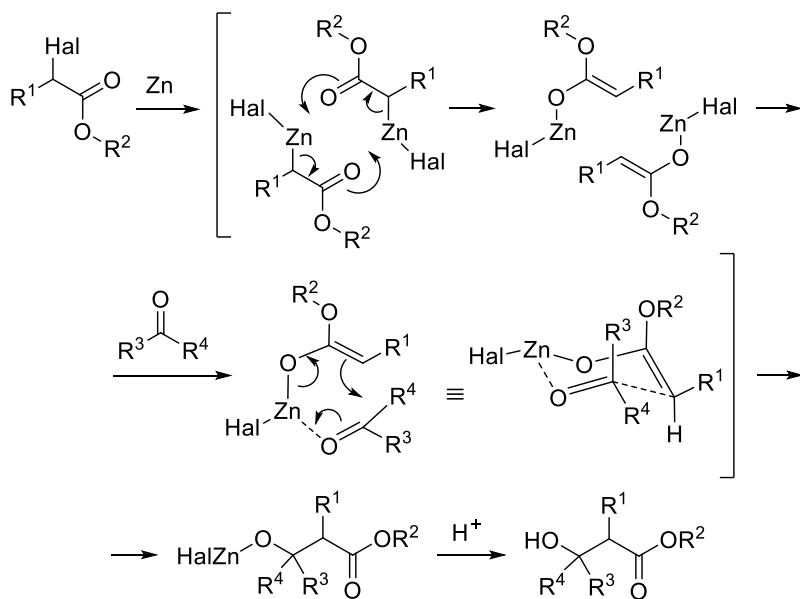


розкладу цинкового комплексу отриманого продукту зручно застосовувати концентрований водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$ : так можна уникнути гідролізу естерного угруповання.

Окрім кетонів або альдегідів, як у класичному варіанті, у реакції Реформатського та її сучасних модифікаціях можуть використовуватися *N*-заміщені іміди, кетени, нітрили, галогеноангідриди та деякі інші активні похідні карбонових кислот.

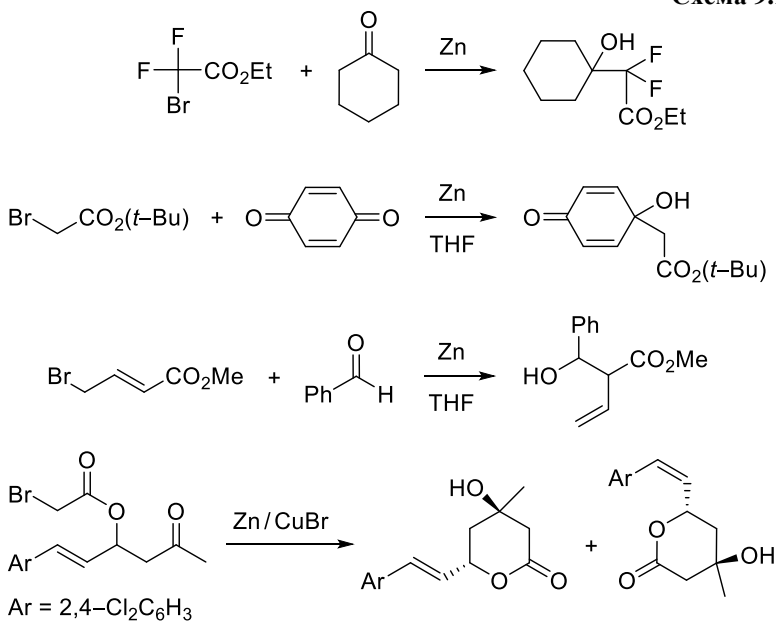
Проміжний цинковмісний реагент Реформатського в перших публікаціях зображували у вигляді похідної зі зв'язком  $\text{C-Zn}$ , згодом схилились до структури еноляту; насправді реагент цей фактично існує у вигляді димеру, де Цинк зв'язаний і з атомом Карбону, і з атомом Оксигену, тому обидві формули реагенту Реформатського не є помилковими (схема 9.12).

Схема 9.12



На схемі 9.13 наведено деякі цікаві приклади реакції Реформатського.

Схема 9.13

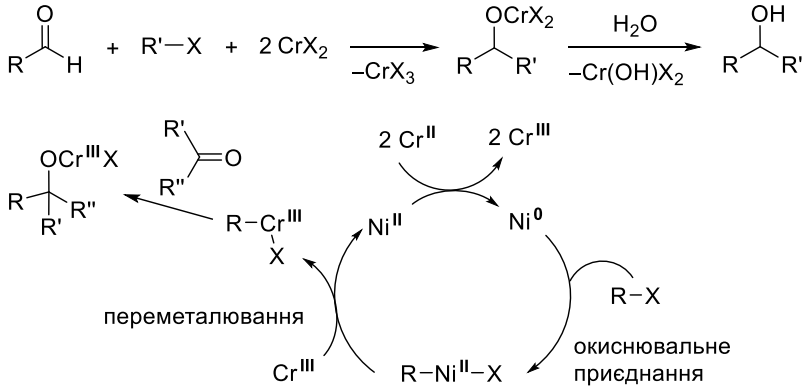


## 9.5. Реакція Нозакі – Хійяма – Кіші

Альдегідна група є більш сильним електрофілом, ніж кетонна, але представлені в попередніх розділах магній- та цинкорганічні сполуки не мають селективності, достатньої для проведення реакції за формільною групою в присутності кето-функції. Реалізувати це завдання можна в умовах реакції Нозакі – Хійяма – Кіші: відновлювального приєднання до альдегідної групи органічних сполук Хрому, синтезованих *in situ* переметалюванням похідних Нікелю. Останні також утворюються безпосередньо в реакційній суміші з алкілгалогеніду та солі нікелю, що присутня в каталітичних кількостях. Узагальнена реакція та механізм її перебігу наведені на схемі 9.14.

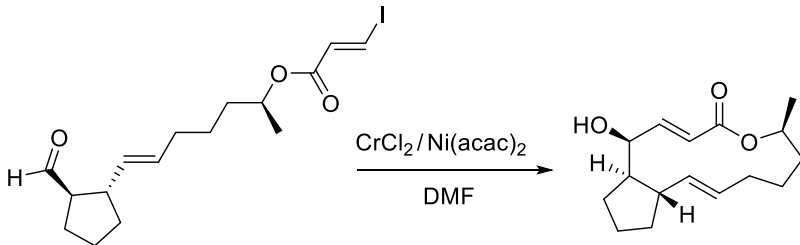
За аналогією з паладій-каталізованими реакціями сполучення, в реакцію Нозакі – Хійяма – Кіші добре вступають винільні субстрати. Розчинником у цьому перетворенні переважно є DMF.

Схема 9.14



Інертність у реакції Нозакі – Хійяма – Кіші виявляє не лише кетогрупа, але й широке коло інших функціональних груп, зокрема, естерна (схема 9.15), амідна, нітрильна групи, кратні зв'язки тощо.

Схема 9.15



## 9.6. Діастереоселективне приєднання до карбонільної групи

За приєднання металоорганічних реагентів до карбонільної групи альдегідів або кетонів може утворитися хіральний атом Карбону. Якщо в початковій молекулі не було елементів асиметрії, наслідком реакції буде рацемічна суміш; але якщо реагент був оптично активною молекулою, то два можливих продукти приєднання, що відрізняються конфігурацією нового асиметричного атому Карбону, будуть діастереомерами, і утворення одного з них буде більш вигідним (див., наприклад, реакцію на

схемі 9.15). Для передбачення будови основного продукту діастереоселективного приєднання за увесь період дослідження цієї проблеми було розроблено низку моделей.

### **9.6.1. Еволюція моделей діастереоселективного приєднання**

Першими зафіксованими в літературі прикладами діастереоселективного приєднання були проведені Г. Кіліані (1885 р.) та Е. Фішером (1889 р.) ціангідринові синтези на основі цукрів. Щоправда, тоді було лише констатовано сам факт, а перша теоретична стереохімічна модель таких перетворень у завершеному вигляді була запропонована Крамом (1952 р.). Згодом явною стала помилковість основних положень цієї теорії: ключова конформація карбонільної похідної в момент її атаки нуклеофілом в моделі Крама не відповідає реальним структурам, і кут атаки нуклеофіла теж помилковий; тому застосування цієї моделі може дати вірне передбачення структури більш вигідного діастереомеру лише для стерично ускладнених субстратів. Модель Корнфорта (1959 р.), створена для часткового випадку галогенкетонів, хоча й відзначилась певними досягненнями, але мала ті ж недоліки, що і модель Крама.

Загальноприйнятою на даний момент є модель Фелкіна – Ана. При розробці своєї моделі Фелкін (1968 р.) виходив із правильної конформації субстратів; Ану й Ейзенштейну (1973 р.) вдалося вірно оцінити електронні ефекти замісників та кут атаки нуклеофіла. Пізніше Сіплаком (1981 р.) було пояснено модель Фелкіна – Ана з точки зору теорії молекулярних орбіталей; а кількісна оцінка різниці енергій і, як наслідок, співвідношення діастереомерів була зроблена Томодою (1997 р.) на основі аналізу граничних молекулярних орбіталей.

### **9.6.2. Модель діастереоселективного приєднання Фелкіна – Ана**

В рамках моделі Фелкіна – Ана приймаються такі постулати:

- найбільший замісник (L) розташовується перпендикулярно площині карбонільної групи (рис. 9.2; замісник середнього розміру позначено як M, найменший замісник – S);

- нуклеофіл атакує карбонільну групу під кутом Бургі – Дуніца ( $107^\circ$ );
- лише в одному з чотирьох варіантів атаки реалізуються мінімальні стеричні перешкоди між нуклеофілом та найменшим замісником.

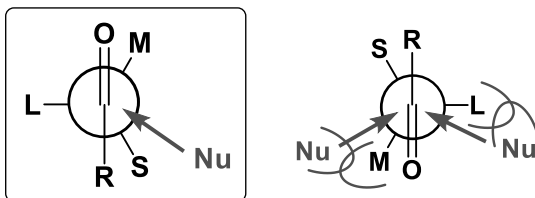


Рис. 9.2

Якщо в молекулі субстрата є електроноакцепторний замісник, зокрема, галоген, він виконує роль групи L (розташовується перпендикулярно площині карбонільної групи, рис. 9.2). Модель Фелкіна – Ана не працюватиме, якщо в ході реакції відбувається хелатування, що жорстко фіксує певну конформацію субстрату, не завжди таку, яка збігається із прийнятою в даній моделі. Нарешті, ці правила не слід застосовувати для циклічних сполук, де реалізуються інші конформації та напрями атаки.

### 9.6.3. Модель хелатування за Крамом

Хоча загальні правила Крама стосовно діастереоселективного приєднання виявилися помилковими, для хелатних комплексів із карбонільною групою, яка зазнає атаки нуклеофіла, створена Крамом модель хелатування працює добре. Якщо в положенні  $\alpha$  (рідше – в положенні  $\beta$ ) до карбонільної групи є здатний до утворення хелатних комплексів замісник (алкокси-, аміногрупа тощо), а в реакційній суміші є катіон металу, схильний до комплексоутворення, конформація субстрату в момент його атаки нуклеофілом відповідає зображеній на рис. 9.3.

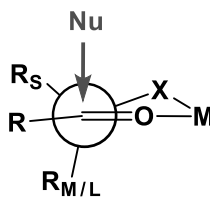


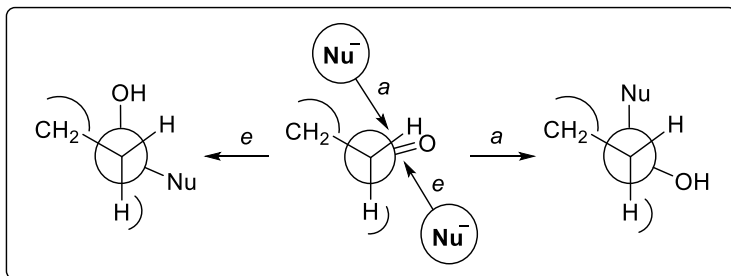
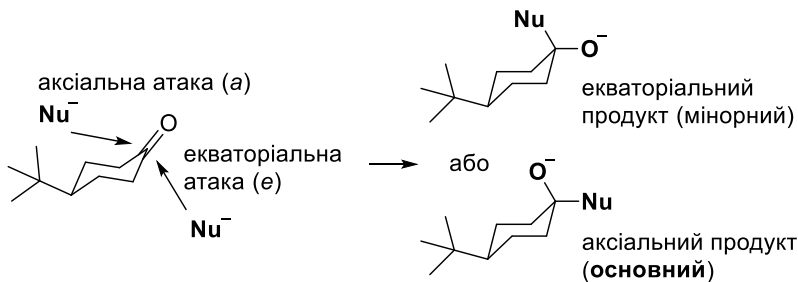
Рис. 9.3

Найкраще хелатні комплекси утворюють катіони  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ti^{4+}$ ,  $Ce^{3+}$ ,  $Mg^{2+}$  ( $MgCl^+$  за здатністю до хелатування помітно поступається двозарядному катіону). Ще менш ефективні щодо хелатування йони  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ; отже, у процесі прогнозування будови продукту діастереоселективного приєднання до карбонільної групи літій-, натрій- та калійорганічних сполук використовувати модель хелатування за Крамом не варто, навіть якщо карбонільний субстрат здатний до цього.

#### 9.6.4. Діастереоселективне приєднання до аліциклічних кетонів

Попередні моделі в загальному випадку не працюють для циклічних субстратів, де більше вагомою є різниця між аксіальним та екваторіальним напрямом атаки. Особливо це помітно у випадку діастереоселективного приєднання до аліциклічних кетонів, конформація яких жорстко зафіксована об'ємним замісником, що займає екваторіальне положення (схема 9.16).

Схема 9.16



За екваторіальної атаки нуклеофіла (схема 9.16) група  $O^-$  займає аксіальне положення; у відповідному перехідному стані виникає 1,2-торсійна напруга (перехід карбонільного фрагменту у стан гібридизації  $sp^3$  відбувається через затінену конформацію). Навпаки, за аксіальної атаки  $O^-$  займає екваторіальне положення, а у відповідному перехідному стані (та й утвореному продукті) є значна 1,3-діаксіальна напруга, яка в більшості випадків є більш суттєвою, ніж 1,2-торсійна. Тому для більшості нуклеofilів, особливо об'ємних, аксіальна атака є менш вигідною.

Як показує практика, іноді у випадку невеликих нуклеофілів переважає аксіальна атака (це переважно стосується відновлення, де нуклеофіл – еквівалент  $H^-$ ); також аксіальна атака більш вигідна, якщо у другому положенні є об'ємний замісник. Але оскільки металоорганічні сполуки є досить великими нуклеофілами, головний напрямок атаки ними кетогрупи циклоalkanонів – екваторіальний.

## 9.7. Енантіоселективне приєднання

Якщо внаслідок приєднання металоорганічних сполук до карбонільної функції утворюється рацемічна суміш двох енантіомерів, постає проблема їхнього розділення. Тому розробка нових методів енантіоселективного приєднання, яке дозволяє отримати один із енантіомерів, завжди є актуальним завданням синтетичної органічної хімії.

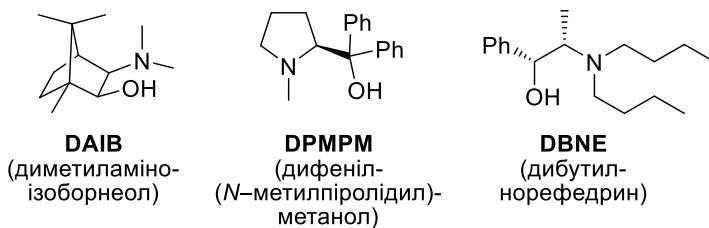
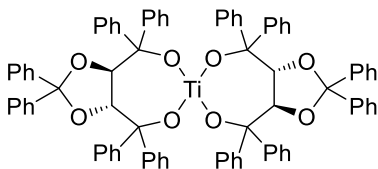


Рис. 9.4



**Ti(TADDOL)<sub>2</sub>**  
(TADDOL – тетрафеніл-діоксоландиметанол)

**Рис. 9.4** (закінчення)

**Таблиця 9.1**

Альдегід	Діоргано-цинк	Продукт	Вихід, %	ee, %
	X=H	Me <sub>2</sub> Zn	95	95
		Et <sub>2</sub> Zn	97	98
		( <i>n</i> -Bu) <sub>2</sub> Zn	88	95
	X=Cl	Et <sub>2</sub> Zn	86	93
	X=CH <sub>3</sub> O	Et <sub>2</sub> Zn	96	93
	( <i>n</i> -Am) <sub>2</sub> Zn		80	>95
	Me <sub>2</sub> Zn		60	81
	Et <sub>2</sub> Zn		81	96
	( <i>n</i> -Am) <sub>2</sub> Zn		84	85
	Et <sub>2</sub> Zn		80	90

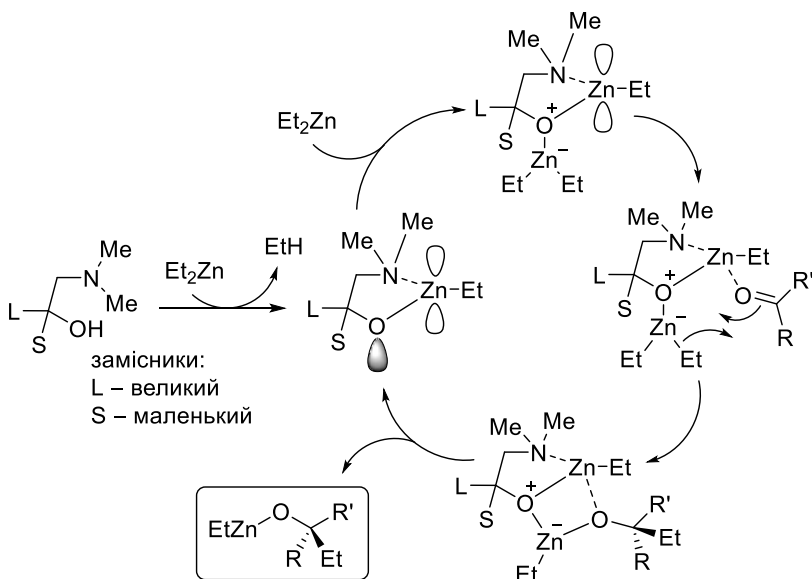


Так, для взаємодії діалкільних похідних Цинку з альдегідами як хіральні індуктори використовують оптично активні аміноспирти (рис. 9.4), здатні координуватися до цинкорганічної сполуки; часто такі хіральні добавки отримують на основі сполук природного походження, які легко добути в оптично чистому вигляді.

Альтернативою є використання кислот Льюїса з хіральними лігандами, як, наприклад, титановий алкоголят (рис. 9.4), синтезований на основі оптично чистої винної кислоти.

Вдалий вибір хірного індуктора може забезпечити не лише високий вміст одного з енантіомерний продуктів, але й високий вихід реакції в цілому. Так, в таблиці 9.1 наведено енантіомерний надлишок і структуру основного продукту енантіоселективного приєднання діалкілцинку до альдегідів у присутності каталітичних кількостей DAIB як хірного індуктора.

Схема 9.17



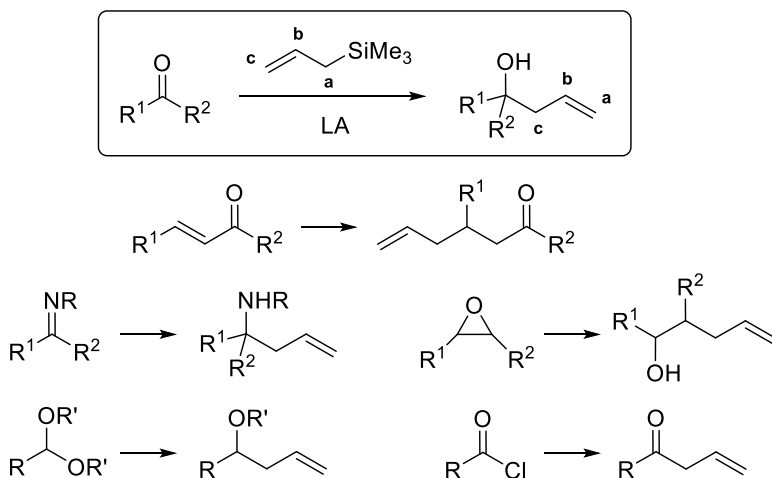
У загальних рисах участь хірного аміноспирту в енантіоселективному приєднанні діалкілцинку до карбонільної сполуки зображено на схемі 9.17. Варто мати на увазі, що координація

хірального ліганду до цинкорганічної сполуки не лише надає реакції енантіоселективності, але й збільшує активність цього C-нуклеофілу.

## 9.8. Реакція Сакураї

Нуклеофілом у реакції Сакураї (яку ще називають *реакцією Хосомі – Сакураї*) є алільний залишок у складі алілтриметилсилану (схема 9.18). Його приєднання у присутності кислоти Льюїса до широкого кола карбонільних сполук та еквівалентних їм електрофілів завжди супроводжується алільним перегрупованням. Частіше для цього перетворення застосовують такі кислоти Льюїса як  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ; за відсутності кислот Льюїса алілсилани до карбонільних сполук не приєднуються. Цікаво, що в цю реакцію вступають навіть ацеталі, причому вони є більш активними за захищені карбонільні сполуки. Реакція Сакураї за участю  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук завжди проходить як 1,4-, а не 1,2-приєднання (схема 9.18).

Схема 9.18



Умови : 1.  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$ , LA; 2.  $\text{H}_2\text{O}$   
 LA:  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  тощо

Механізм реакції Сакураї зображено на схемі 9.19 на прикладі 1,4-приєднання до  $\alpha,\beta$ -ненасиченого кетону в присутності  $\text{TiCl}_4$ . Перша стадія цієї реакції – активація карбонільної компоненти кислотою Льюїса, після чого відбувається приєднання реагента Сакураї електронозбагаченим 3-м атомом Карбону алільного замісника. Атака аніону, джерелом якого є кислота Льюїса, сприяє відщепленню триметилсилільної групи. Нарешті, обробка реакційної суміші водою вивільнює продукт із комплексу з кислотою Льюїса.

Схема 9.19

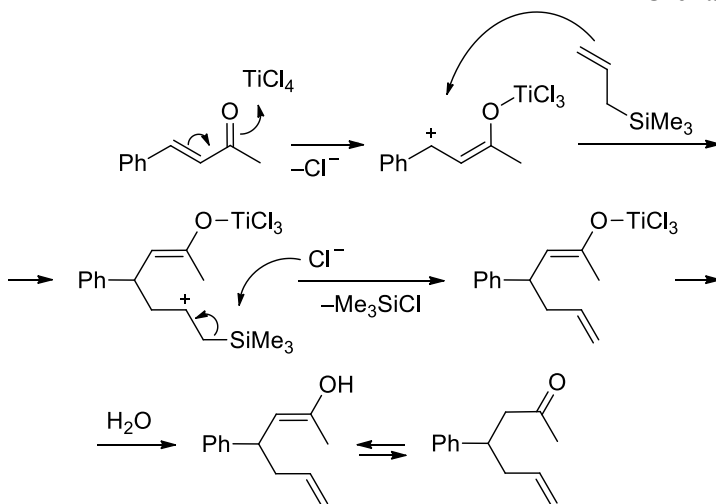
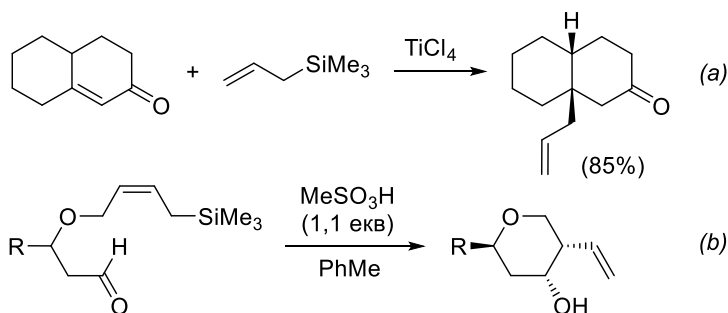


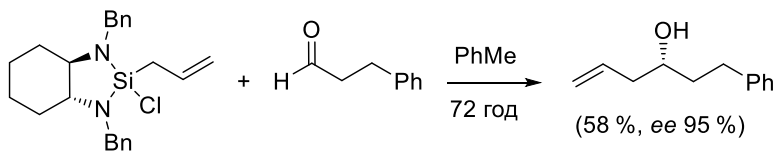
Схема 9.20



Реакція Сакураї переважно виявляє досить високу діастереоселективність (схема 9.20), у тому числі й у внутрішньомолекулярному варіанті (схема 9.20b).

Застосовуючи хіральні алілсилани, можна провести реакцію Сакураї енантіоселективно (схема 9.21); але поки що цей метод не набув загального характеру.

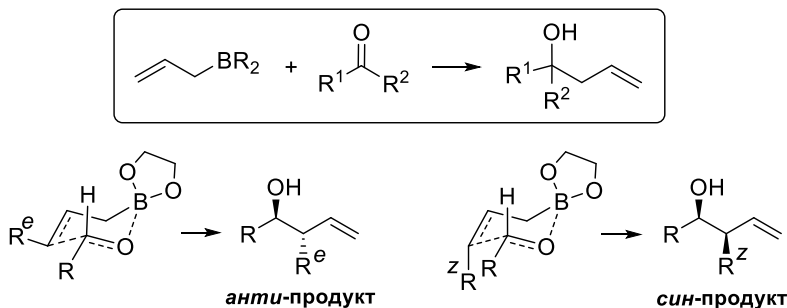
Схема 9.21



## 9.9. Алілборування

Аналогічних до реакції Сакураї результатів можна досягти, використовуючи алілборани (схема 9.22): ці реагенти вирізняються надзвичайно високою активністю і стереоселективністю та не потребують додаткового каталізу, хоча інколи реакції за їхньої участю краще проходять за підвищеного тиску. Причина високої діастереоселективності цього процесу, як і причина алільного перегрупування в ході реакції, стає очевидною у процесі аналізу будови проміжних комплексів (схема 9.22, показано на прикладі похідної Бору з фрагментом гліколю).

Схема 9.22



Типові алільні субстрати для цього перетворення – похідні BBN та пінаколів (рис. 9.5). Класичні боронові кислоти в реакціях з карбонільними сполуками малоактивні, проте реагують у присутності сполук Родію, хоча й за іншим механізмом.

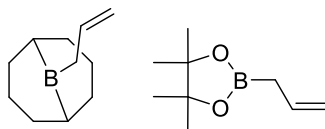


Рис. 9.5

Є доволі велика кількість модифікацій, що дозволяють здійснити алілбування енантіоселективно. Так, у алілбуванні за Брауном застосовується алільна похідна діізопінокамфейлборану ( $\text{Ipc}_2\text{BH}$ ), синтез якої наведено на схемі 9.23.

Схема 9.23

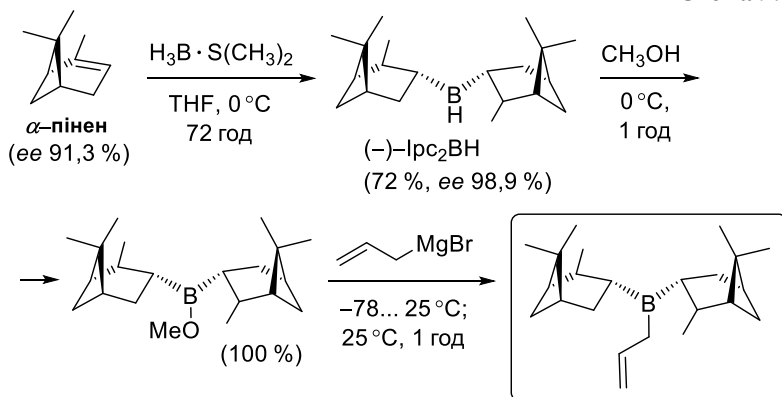
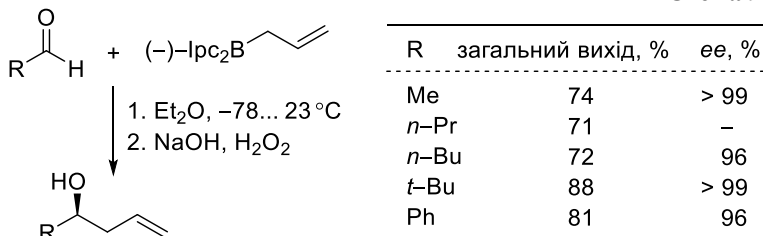


Схема 9.24

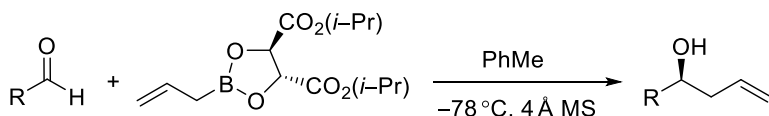


У більшості випадків цей реагент дозволяє досягти високої енантіоселективності, що показано на схемі 9.24 на прикладі

реакції з альдегідами. Якщо після алілборування проміжний комплекс руйнувати не пероксидом, а, наприклад, аміностанолом, то можна регенерувати хіральну частину молекули та використати її повторно.

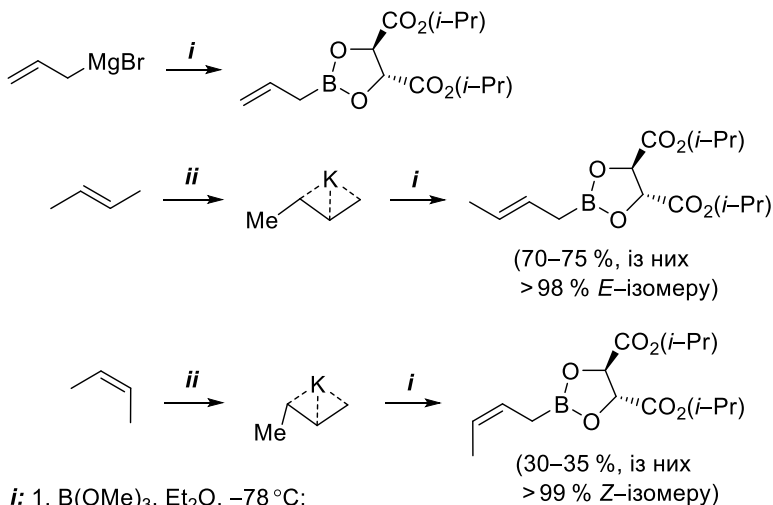
В енантіоселективному алілборуванні за Рушем використовується борнат на основі (+)-DIPT – діізопропілового естеру (+)-винної кислоти (схема 9.25).

Схема 9.25



Для одержання аліл- та *цис*- і *транс*-критилборонатів застосовуються магній- та утворені *in situ* калійорганічні сполуки (схема 9.26); перевагою таких боранів є їхня відносна стабільність, зокрема, вони можуть бути очищені шляхом перегонки.

Схема 9.26



- i*: 1.  $B(OMe)_3$ ,  $Et_2O$ ,  $-78^\circ C$ ;  
 2. 2N HCl,  $Et_2O$ ; 3. (+)-DIPT,  $MgSO_4$   
*ii*:  $n-BuLi$ ,  $t-BuOK$ , THF,  $-78...-50^\circ C$ , 15 хв

## 9.10. Приєднання до C=N-зв'язків

Реакції з металоорганічними реагентами *N*-вмісних похідних карбонільних сполук – імінів – ускладнюється досить низькою електрофільністю атома Карбону іміногрупи. До того ж, депротонування  $\alpha$ -положення в іміні створює більшу конкуренцію приєднанню металоорганічної сполуки, ніж у випадку альдегідів чи кетонів; іміни легше піддаються олігомеризації і загалом менш стійкі (зокрема, можуть зазнавати сольволізу). Але в багатьох випадках перелічені труднощі вдається подолати й провести приєднання металоорганічних реагентів до імінів з утворенням амінопохідних.

Проблему із депротонуванням можна вирішити, застосовуючи, зокрема, реагенти на основі Церію. Порівняно невисокої активності імінів цілком достатньо для реакцій з алільними металоорганічними сполуками – одними з найбільш реакційноздатних. Так, успішними були приєднання до *N*-арилімінів й *O*-бензилоксимів ряду алільних похідних (рис. 9.6); зняття захисного оксибензильного або *n*-метоксифенільного угруповання після реакції з металоорганічною сполукою – шлях до первинних амінів.

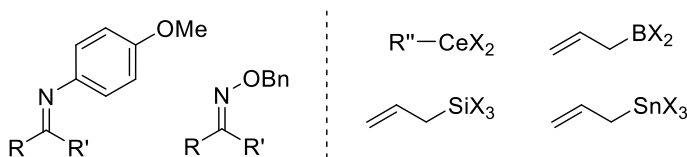


Рис. 9.6

Для активації за взаємодії з імінами можна застосовувати сполуки, здатні утворювати комплекси з металоорганічними реагентами; або задіяти в реакції активовані акцепторним фрагментом похідні імінів (рис. 9.7).

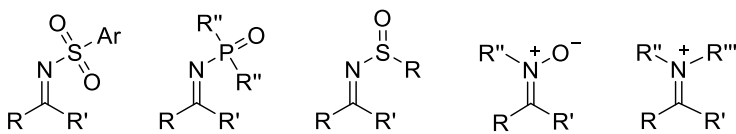
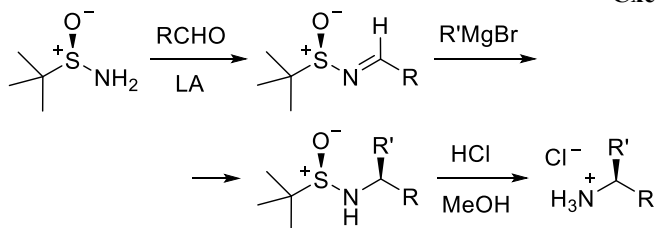


Рис. 9.7

Високою стереоселективністю визначаються реакції за участю оптично активних імінів на основі хіральних природних сполук. Для одержання імінів, що в подальшому стереоселективно приєднують металоорганічні сполуки, у випадку ароматичних альдегідів краще застосувати похідні валінолу або фенілгліцинолу, аліфатичних – метоксифенілетиламіну; також селективними будуть реакції алільних металоорганічних похідних з імінами, отриманими на основі аміногрупи естерів валіну. На перешкоді широкому використанню таких оптично активних сполук постають складнощі, пов'язані з видаленням амінокислотних залишків.

Похідні, які називають *сульфінамідами Елмана*, забезпечують не лише активацію імінієвого фрагмента, але й високу діастереоселективність приєднання металоорганічної сполуки і, таким чином, є гарним засобом асиметричного синтезу оптично активних амінів (схема 9.27).

Схема 9.27



Окрім того, *N*-сульфініліміни утворюються легко та в м'яких умовах; сульфінільна група за хімічною поведінкою є аналогом фрагменту Вос, тому в подальших стадіях може виконувати функції захисної групи, яка легко знімається додаванням кислоти. Згідно з припущенням Елмана, стереоселективність цієї реакції забезпечується координацією металу до атома Оксигену сульфініліміну з утворенням шестичленного перехідного стану.

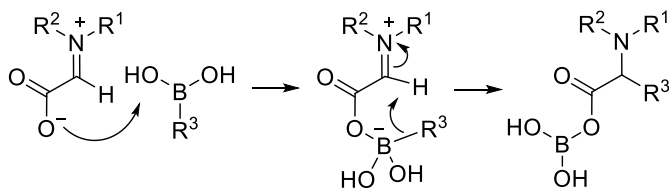
Однією із практично значимих для препаративної органічної хімії варіацій приєднання елементарної сполуки до зв'язку C=N є *реакція Петасіса*. Це перетворення можна розглядати як бора-аналог реакції Манніха: за взаємодії вініл- та арилборонових кислот з амінами та карбонільними сполуками група B(OH)<sub>2</sub> заміщується на амінометильний фрагмент (схема 9.28).





$\alpha$ -форміліпіридиני) і деякі подібні до них кетони. Активність такого типу карбонільних сполук пояснюється утворенням донорно-акцепторного зв'язку між атомом Бору й додатковою нуклеофільною групою (схема 9.31, на прикладі імену гліоксалевої кислоти).

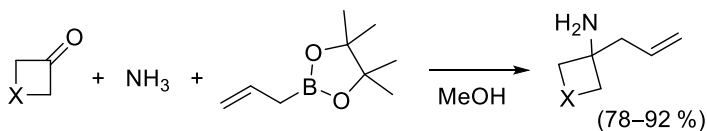
Схема 9.31



Реакція Петасіса за участю гліоксалевої кислоти набула популярності здебільшого як метод одержання арил(вініл)-замішених  $\alpha$ -амінокислот.

Сучасні варіації методики проведення реакції Петасіса дозволяють значно розширити коло карбонільних субстратів. Так, під час застосування алільних боронатів у реакцію було введено різноманітні насичені гетероциклічні кетони (схема 9.32).

Схема 9.32

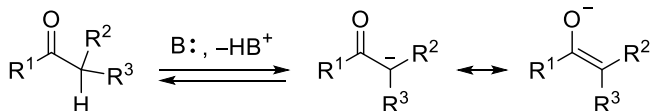


X = CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(Boc)CH<sub>2</sub>, N(Boc)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

## 10. Генерування та алкілювання енолятів

Внаслідок депротонування  $\alpha$ -положення карбонільних сполук утворюються енолят-аніони (схема 10.1), негативний заряд яких зосереджений на атомі Оксигену, що й забезпечує відносну стабільність цих частинок.

Схема 10.1

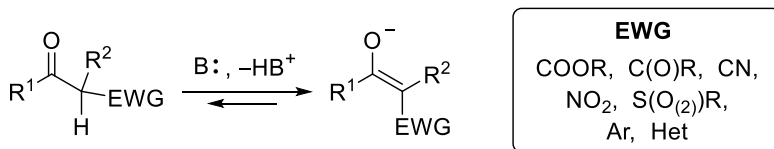


Проте суттєво більшу нуклеофільність, ніж Оксиген, має  $\alpha$ -атом Карбону, і більшість реакцій із м'якими електрофілами (зокрема, алкілюючими агентами) проходять саме за цим атомом; отже, еноляти є класичним прикладом амбідентних нуклеофілів.

### 10.1. Малоновий та ацетооцтовий естери

Наявність додаткової електроноакцепторної групи (EWG) в  $\alpha$ -положенні карбонільної сполуки суттєво збільшує її СН-кислотність і, отже, полегшує генерування енолят-аніонів (схема 10.2).

Схема 10.2



Одними із популярних нуклеофільних агентів згаданого типу є ацетооцтовий і малоновий естери, часткова енолізація яких відбувається вже при дії слабких основ на зразок органічних амінів; вказані естери є синтетичними еквівалентами таких синтонів (рис. 10.1):

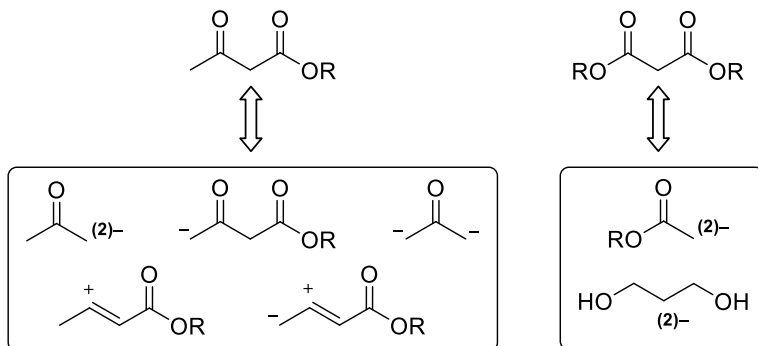
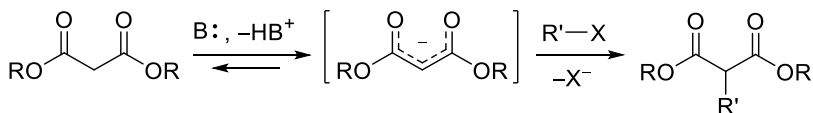


Рис. 10.1

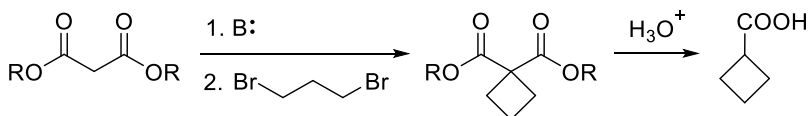
Генерування еноляту із ацетооцевого або малонового естеру та наступна взаємодія із електрофілами, зокрема алкілюючими агентами, зазвичай проводиться як одноколбовий синтез без виділення еноляту (схема 10.3, на прикладі малонового естеру): до розчину естеру додають основу, а потім – електрофіл.

Схема 10.3



Звісно, у такому варіанті не виключено утворення продукту подвійного алкілювання, але переважно великого негативного впливу цей побічний процес не створює. В деяких випадках біс-алкілювання активної метиленової ланки ацетооцевого або малонового естеру – цільовий процес, наприклад, таким чином синтезують різноманітні похідні циклоалканкарбонівих кислот (схема 10.4).

Схема 10.4



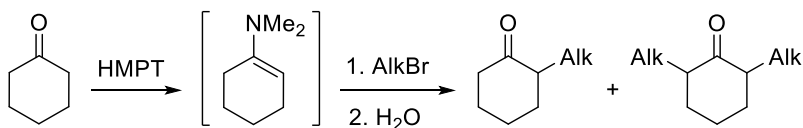
Видалення однієї із карбоксильних груп шляхом декарбоксілювання досить часто застосовується в багатостадійних синтезах на основі малонового естеру (див., наприклад, останню стадію на схемі 10.4). Є кілька випробуваних та надійних методик для декарбоксілювання цих похідних:

- для стійких у лужному та кислому середовищі речовин на першій стадії проводять лужний гідроліз естерних груп, а декарбоксілювання здійснюють під час кип'ятіння в розчині соляної кислоти;
- у випадку ацидофобних сполук для декарбоксілювання застосовують кип'ятіння в піридині;
- можливо провести декарбоксілювання (точніше, деалкоксикарбонілювання) у безводному середовищі – нагріванням у DMF з LiCl або у DMSO з NaCl (цю реакцію, щодо механізму якої є кілька варіантів, називають *декарбоксілюванням за Крапчо*).

## 10.2. Алкілювання циклоalkanонів: модифікація субстрату

Моноалкілювання циклічних кетонів, особливо несиметричної будови, становить певні труднощі, адже навіть за нестачі алкілюючого реагента утворюється суміш моно- і  $\alpha, \alpha'$ -діалкілпохідних; приклад такої реакції за участю циклогексанону наведено на схемі 10.5.

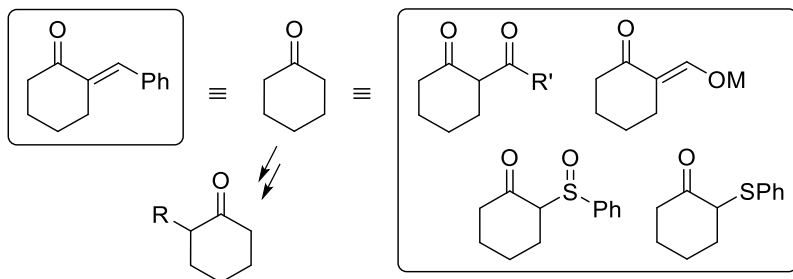
Схема 10.5



За необхідності введення лише одного алкільного залишку рекомендується використовувати не вихідні циклогексанони, а їхні синтетичні еквіваленти. Наприклад, сполуки з електроноакцепторним угрупованням в одному із  $\alpha$ -положень (за властивостями – аналоги ацетооцтового естеру) мають високу СН-кислот-

ність відповідної метинової ланки і зазнають алкілювання вже при активації слабкими основами. Активуючої групи можна в подальшому позбутися: естерної – шляхом гідролізу та декарбоксилювання, формільної – за зворотною реакцією Кляйзена; дезульфуризацію можна провести в окисних чи відновних умовах.

Схема 10.6



Бензиліденовий захист, навпаки, блокує (захищає) одну із  $\alpha$ -метилєнових ланок (переважно – більш просторово доступну), а після алкілювання вільної метилєнєвої або метинової ланки відщєплення захисного фрагменту відбувається в лужних умовах як процес, зворотний до альдольно-кротонової конденсації. Таким чином можна провести С-алкілювання стерично більш утрудненого положєння.

Перелічені прийоми в більшості випадків забезпечують високу регіоселективність та одержання продукту моноалкілювання.

### 10.3. Літєві еноляти

Вже близько півстоліття активні літєві похідні є звичними реагентами для органічного синтезу. Розвиток лабораторних технологій та устаткування дозволив подолати труднощі, пов'язані з особливостями використання цих, іноді занадто агресивних, сполук. Аміді Літію, як сильні нєнуклеοфільні основи, мають ряд переваг перед "класичними" алкоксидами Натрію чи Калію, і зараз використовуються все частіше. В цьому розділі висвітлено закономірності депротонування карбонільних сполук за допомогою сильних літєвих основ та хімічної поведінки літєвих енолятів.

### 10.3.1. Ненуклеофільні основи класу амідів Літію

Однією з перших сполук цього класу в органічному синтезі був LDA; згодом у практику ввійшли лігієві основи, що мають більшу силу, об'єм і селективність (рис. 10.2).

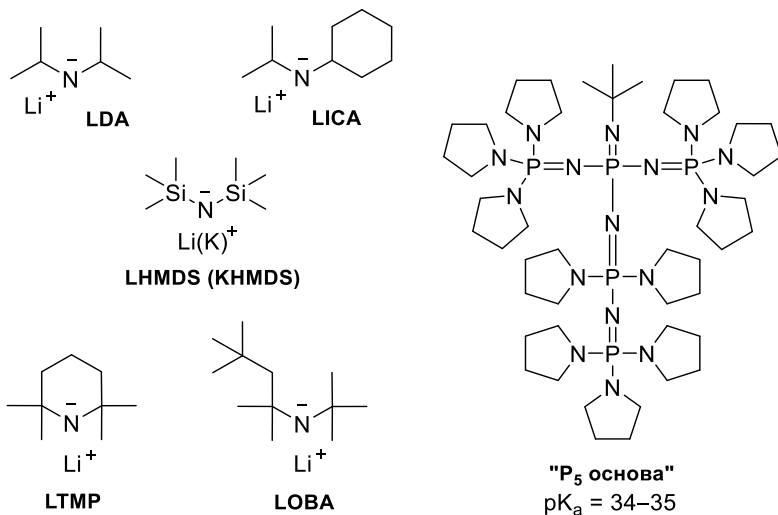


Рис. 10.2

Стеричне навантаження навколо оснóвного центру не лише повністю нівелює його нуклеофільність, але й збільшує силу як основи (більше електронодонорних алкільних груп). Ще один важливий фактор пов'язаний зі схильністю лігієвих похідних до асоціації: перешкоджаючи цьому, об'ємні замісники сприяють збільшенню основності.

LDA та LHMDS у вигляді розчинів – комерційно доступні реагенти; на практиці також можна генерувати амід літію *in situ* із відповідних амінів і бутиллітію.

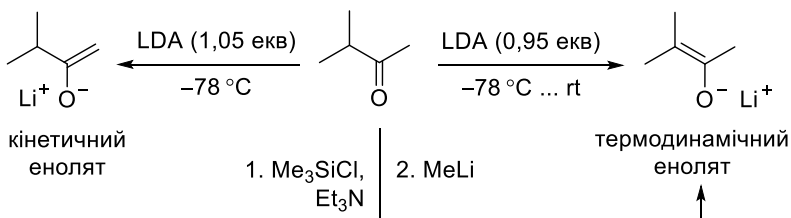
Варто зазначити, що альтернативою ненуклеофільним амідам літію є близькі до них за значенням  $\text{pK}_a$  фосфазенові похідні, що називають *основами Швесінгера*; одна із таких речовин ("P<sub>5</sub> основа") зображена на рис. 10.2.

### 10.3.2. Літієві еноляти кетонів: регіо- та стереоселективність

У процесі депротонування несиметричних кетонів може утворитися два ізомери (схема 10.7); один із них є продуктом кінетичного контролю з меншою кількістю замісників біля кратного зв'язку, інший – продукт термодинамічного контролю – більш енергетично вигідний, із максимальною кількістю замісників біля кратного зв'язку. Для утворення кінетичного еноляту потрібен невеликий надлишок сильної основи (для уникнення самоконденсації реагент додають до основи), щоб у реакційній суміші не залишилось кетону, і рівновага, що приведе до утворення термодинамічного еноляту, стала неможливою. Більшість процесів утворення й подальших перетворень кінетичних енолятів характеризуються високою регіоселективністю.

Термодинамічні еноляти також можна утворити в присутності сильної основи (LDA); у цьому випадку до основи додають невеликий надлишок субстрату за низької температури, після чого нагрівають реакційну суміш до встановлення рівноваги й утворення більш термодинамічно вигідного еноляту (схема 10.7). Щоправда, ця методика не відзначається високою ефективністю та регіоселективністю.

Схема 10.7



Більшої регіоселективності можна досягти, використовуючи силіленоляти, які легко генерувати за умов термодинамічного контролю навіть у процесі дії порівняно слабких основ на зразок  $\text{Et}_3\text{N}$  (схема 10.7). При дії метилітію термодинамічні силіленоляти перетворюються на відповідні літієві еноляти. Ще однією з переваг цієї методики є те, що у випадку утворення суміші



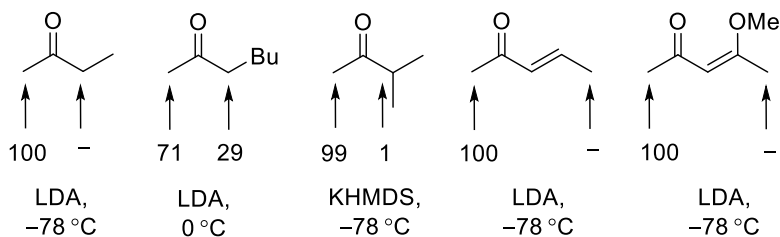
різних силіленолятів ці порівняно стабільні похідні можна розділити, навіть якщо у вихідному кетоні були схожі замісники біля карбонільної групи, наприклад, етильний та метильний.

Зрештою, термодинамічні еноляти генеруються у присутності "класичних" основ помірної сили (третинні аміни, алкоголяти тощо).

Співвідношення кінетичного й термодинамічного еноляту в кожному випадку визначається рядом факторів, серед яких:

- сила й об'єм основи (більш сильна основа – більший вміст кінетичного еноляту);
- координуюча здатність протіюну: сильна координація перешкоджає рівноважним процесам і утворенню термодинамічного еноляту (власне тому літєві еноляти більш поширені, ніж натрієві або калієві, адже в цьому ряду  $\text{Li}^+$  має найбільшу координуючу здатність);
- полярність і сольватуюча здатність розчинника (руйнує іонні пари та сприяє встановленню рівноваги та збільшенню вмісту термодинамічного еноляту);
- різниця між самими ізомерами – стеричні й електронні фактори.

На рис. 10.3 показано співвідношення між ізомерними енолятами за різних умов (стрілками вказано напрям депротонування); як свідчать ці дані, кінетичний енолят дійсно можна утворити з високою регіоселективністю.



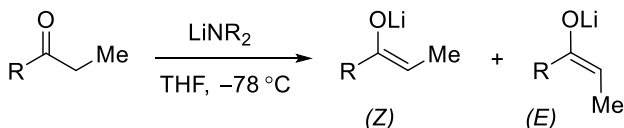
**Рис. 10.3**

Для кратного зв'язку енолятів кетонів із замісником більшим, ніж метильна група, можлива *E/Z*-ізомерія (схема 10.8). Логічно було б припустити, що переважно утворюється ізомер, у якому

об'ємні замісники розташовуються в *транс*-положеннях, і в більшості випадків це дійсно так (табл. 10.1, схема 10.8). Тим не менш, помітний вплив на співвідношення *E*- і *Z*-енолятів має полярність середовища (табл. 10.1, схема 10.8); а змінюючи основу, можна досягти того, що в реакційній буде або *E*-, або *Z*-ізомер (табл. 10.2, схема 10.8), але такий вплив неоднозначний.

Стереоселективність утворення енолятів із кетонів можна розглядати як з точки зору моделі відкритого перехідного стану, так і з точки зору моделі Ірланди, у межах якої вважається, що перехідний стан у момент депротонування має циклічну будову (схема 10.9).

Схема 10.8



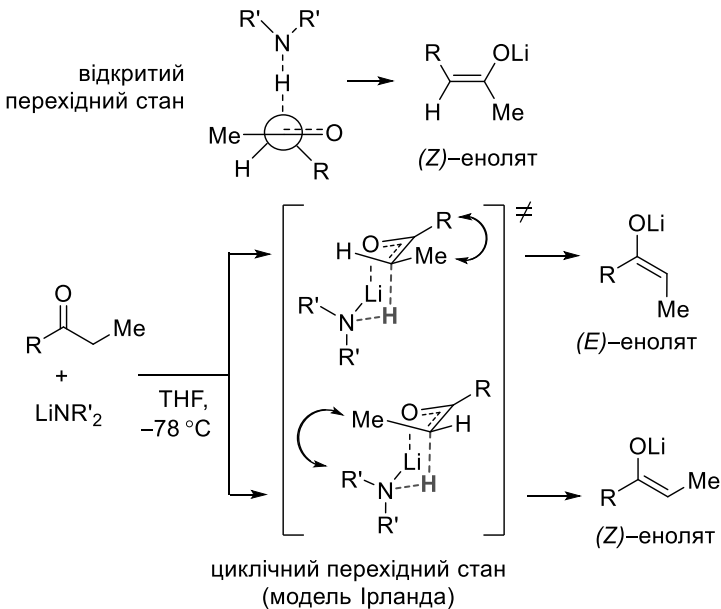
Таблиця 10.1

Основа (розчинник)	Замісник R	Співвідношення ( <i>E</i> ) : ( <i>Z</i> )
<i>вплив субстрату</i>		
LDA (THF)	–Et	77 : 23
LDA (THF)	–CHMe <sub>2</sub>	40 : 60
LDA (THF)	–CMe <sub>3</sub>	0 : 100
LDA (THF)	–C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0 : 100
<i>вплив розчинника</i>		
LDA (THF)	–OMe	95 : 5
LDA (THF, HMPA)	–OMe	16 : 84
<i>домішки солей</i>		
	LiTMP	86 : 14
	LiTMP, 10% LiBr	98 : 2

Таблиця 10.2

Основа	(E) : (Z), R = Et	(E) : (Z), R = Cy
Li-N( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub>	70 : 30	39 : 61
Li-N(TMS) <sub>2</sub>	30 : 70	15 : 85
Li-N(TEES) <sub>2</sub>	1 : 99	4 : 96
Li-N(SiMe <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>	0 : 100	0 : 100
у рівновазі	16 : 84	—
LiTMP	86 : 14	—
LOBA	98 : 2	—

Схема 10.9



Модель відкритого перехідного стану, згідно з якою найбільш вигідним є утворення Z-еноляту, добре пояснює вплив полярності розчинника й добавок солей Літію (збільшення соль-

ватуючої здатності сприяє наведеному на схемі процесу). Відкритий перехідний стан, імовірно, реалізується для силіламідів, оскільки при збільшенні розмірів їхніх алкільних залишків вміст *Z*-еноляту збільшується. Але це все не пояснює високий, у багатьох випадках, вміст *E*-ізомеру. З іншого боку, модель циклічного перехідного стану показує, що на співвідношення *E*- і *Z*-ізомерів впливає розмір замісників, які оточують реакційний центр не лише кетону (схема 10.9, показано відштовхування між замісниками Me та R), але й основи (схема 10.9, відштовхування між замісниками Me та R'). При реалізації моделі Ірланда у випадку об'ємних замісників біля основного центру більш вигідним стає *E*-енолят.

Якщо утворення літєвого еноляту відбувається через циклічний перехідний стан, з огляду на особливості стеричної будови естери утворюють переважно *E*-еноляти, *N,N*-діалкіламіди – *Z*-еноляти.

Однією із проблем використання літєвих енолятів кетонів як нуклеофілів є їх амбідентність. Схильність до реакцій з електрофілами за атомом Карбону або Оксигену визначається, зокрема, здатністю до асоціації з металом: чи міцніше зв'язок O–M, тим більша ймовірність реакції за атомом C; розчинники помірної полярності, не здатні руйнувати іонні пари, також сприяють атаці електрофіла атомом Карбону. Звісно, потрібно враховувати природу електрофіла: більш м'які електрофіли схильні до реакції з м'яким C-нуклеофілом, а не з жорстким O-нуклеофілом. Ось чому алкілювання частіше відбувається за атомом Карбону, а ацилювання – за атомом Оксигену.

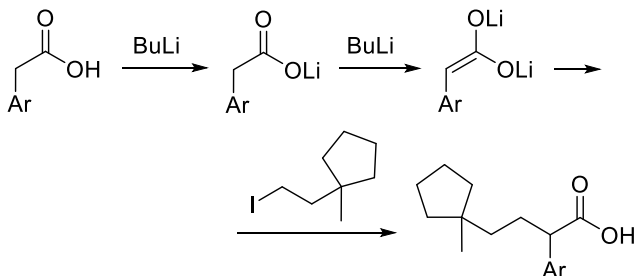
У процесі алкілювання енолятів важливим є стереоелектронний фактор: ця реакція відбувається за механізмом S<sub>N</sub>2, тому потрібно щоб у перехідному стані зв'язок C–Hal в електрофілі був копланарним з орбітально C=C-зв'язку еноляту; а якщо це з різних причин не може статися, то алкілюючий агент взаємодіє з атомом Оксигену (декілька електронних пар якого дають більше можливостей для просторової орієнтації). В певних ситуаціях (особливо це стосується внутрішньомолекулярних процесів) стереоелектронні фактори чинять вирішальний вплив на регіо-селективність процесу.

Літієві еноляти альдегідів генерувати практично неможливо: завдяки високій реакційній здатності альдегідів за спроби утворити їхній літієвий енолят відразу відбувається самоконденсація, навіть за низької температури ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); причому швидкість конденсації близька до швидкості енолізації.

### 10.3.3. Літієві еноляти карбонових кислот і їхніх похідних

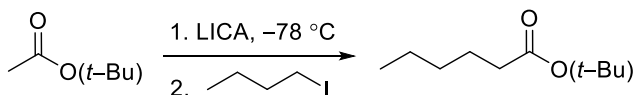
Утворення літієвого еноляту карбонової кислоти, очевидно, потребує не менше, ніж 2 екв літієвої основи, оскільки перший еквівалент витрачається на депротонування карбоксильної групи. Утворені дилітієві похідні, аналогічно енолятам кетонів, унаслідок дії первинних алкілгалогенідів зазнають *C*-алкілювання (схема 10.10). У таке перетворення можуть залучатися лише ті кислоти, протони в  $\alpha$ -положенні яких мають підвищену рухливість, зокрема, арилоцтові кислоти (*реакція Іванова*).

Схема 10.10



Еноляти, утворені з естерів, використовуються помітно частіше, ніж дилітієві сполуки на основі карбонових кислот; досить зручні у використанні еноляти нітрилів; *N,N*-діалкіламіди депротонуються важче, тому їхні літієві еноляти мають обмежене застосування. *C*-Алкілювання естерів потребує 1 екв основи, але можливе лише за низьких температур (схема 10.11). Під час нагрівання еноляти естерів перетворюються на кетени; отже, їхня взаємодія з малоактивними електрофілами, які потребують високої температури реакційного середовища, неможлива (уточнимо, що аніони нітрилів позбавлені цього недоліку).

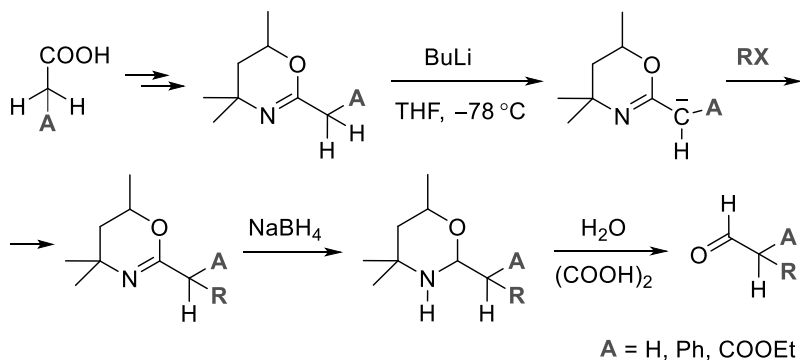
Схема 10.11



Очевидно, що під час депротонування естерів (на відміну від кетонів) немає проблеми регіоселективності. Щодо стереоселективності різних похідних кислот у процесі утворення енолятів, то естери переважно перетворюються на похідні з *E*-конфігурацією (в деяких випадках, наприклад, завдяки додаванню НМРА, вдається отримати *Z*-ізомери); аміди утворюють еноляти лише із *Z*-конфігурацією (див. будову перехідних станів і відштовхування між замісниками на схемі 10.9).

Своєрідні похідні карбонових кислот – дигідро-1,3-оксазини Мейєрса – раніше були популярними об'єктами для  $\alpha$ -алкілювання (схема 10.12): реакція відбувається селективно, за участю сполук на основі оцтової, фенілоцтової або маленової кислот.

Схема 10.12

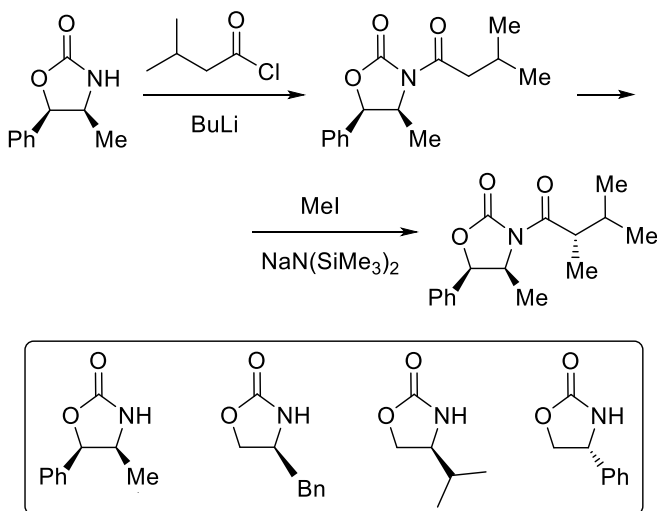


Зв'язок C=N дигідро-1,3-оксазину (схема 10.12) в подальшому може бути відновлений борогідридом натрію; отже, дигідро-1,3-оксазини Мейєрса можна використати для переходу від карбонових кислот до аліфатичних альдегідів із варіацією  $\alpha$ -алкільного замісника.

Ще одна гетероциклічна система – оксазолідони, утворені на основі оптично активних аміноспиртів (схема 10.13), – викорис-

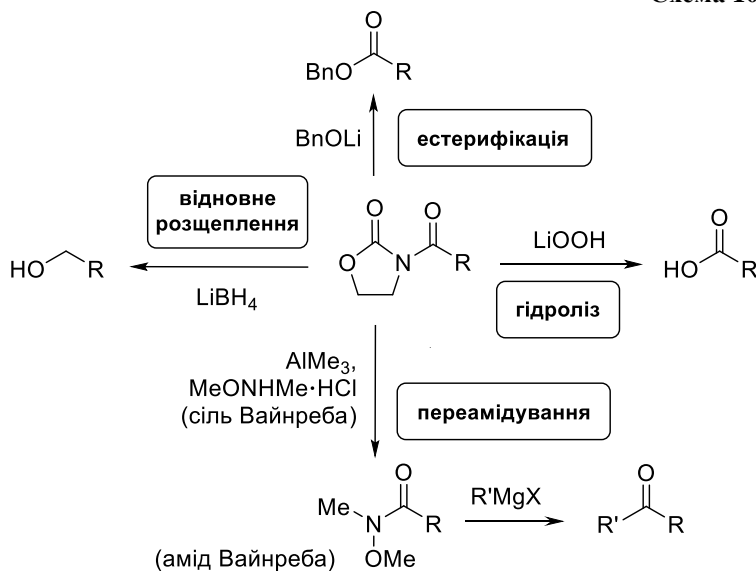
товується як індуктор енантіоселективного  $\alpha$ -алкілювання карбонових кислот через стадію утворення їхніх енолятів. На першій стадії дією хлороангідриду кислоти у присутності бутилітію отримують так звані *N*-ацилоксазолідони Еванса (схема 10.13), які, у свою чергу, зазнають діастереоселективного алкілювання. Для цього перетворення застосовують оксазолідони з одним або двома асиметричними центрами.

Схема 10.13



Недоліком цього методу є лише порівняно жорсткі умови деструкції оксазолідонного циклу, хоча на цій стадії можливі декілька варіантів подальшого перетворення функціональної групи. Наприклад, в умовах гідролізу у присутності гідропероксиду літію вивільняють карбонову кислоту; подіявши алкоголятом літію, можна добути естер (схема 10.14). Відновний розклад оксазолідону відбувається, зокрема, дією борогідриду літію та приводить до первинних спиртів; нарешті, шляхом переамідування можна добути аміди (схема 10.14), зокрема, такі зручні для подальших модифікацій похідні, як аміди Вайнреба (щодо їхнього використання для синтезу кетонів див. також розділ 12.3, схема 12.11).

Схема 10.14



#### 10.3.4. Літійові аза-еноляти: похідні імінів і гідразонів

Хоча СН-кислотність аза-похідних альдегідів або кетонів нижча, ніж у відповідних карбонільних сполук ( $\text{pK}_a \sim 29\text{--}33$ ), аза-еноляти можуть утворюватися внаслідок дії достатньо сильних основ (схема 10.14) і так само успішно, як і еноляти, залучатися до реакцій з електрофілами (зокрема, алкілюючими агентами).

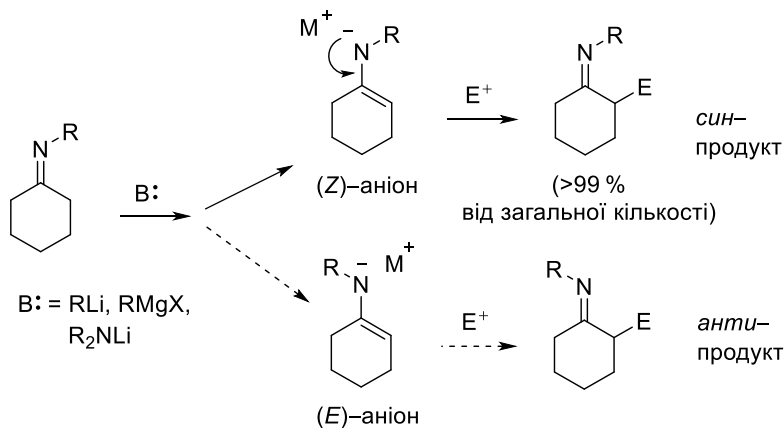
Аза-еноляти кетонів загалом більш основні й активні стосовно електрофілів, ніж еноляти відповідних карбонільних сполук, тому їх можна використати у процесах, де активності еноляту кетону недостатньо. Однак аза-еноляти альдегідів є практично єдиною можливістю згенерувати енолят на основі цього типу карбонільних сполук, адже, як було вказано вище, утворити літійові еноляти безпосередньо з альдегідів неможливо.

До проблеми регіо- та стереоселективності у процесі генерування аніонів *N*-заміщених імінів додається проблема існування аніонів у двох конформаціях (схема 10.14). У більшості випадків геометрія продукту чітко визначена: за умов кінетичного конт-



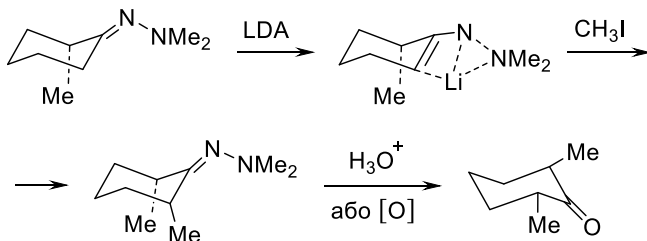
ролю процесу утворюється переважно продукт із *син*-розташуванням нового електрофільного залишку та замісника біля атома Нітрогену (схема 10.14). Цей факт легко пояснити, якщо згадати, що саме у випадку *Z*-геометрії аза-еноляту (стосовно частково кратного зв'язку C–N) є можливість делокалізації однієї з неподілених електронних пар атома Нітрогену за участю незв'язуючої орбіталі фрагмента C=C (уточнимо, що для енолів естерів та етерів також більш вигідною є *Z*-геометрія).

Схема 10.14



Із вищою, ніж для імінів, селективністю відбувається алкілювання аза-енолятів *N,N*-диметилгідрозонів, особливо у випадку похідних циклічних кетонів (схема 10.15). Такі аза-еноляти з катіоном Літію мають, завдяки хелатуванню, жорстко зафіксовану конформацію та використовуються для стереоселективного  $\alpha, \alpha'$ -діалкілювання.

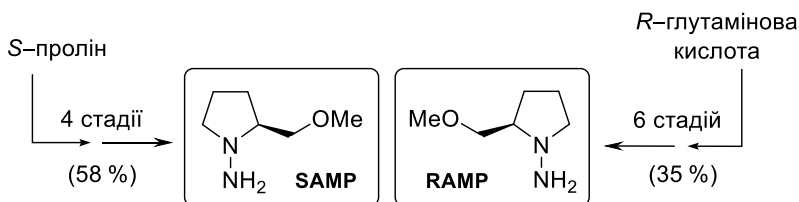
Схема 10.15



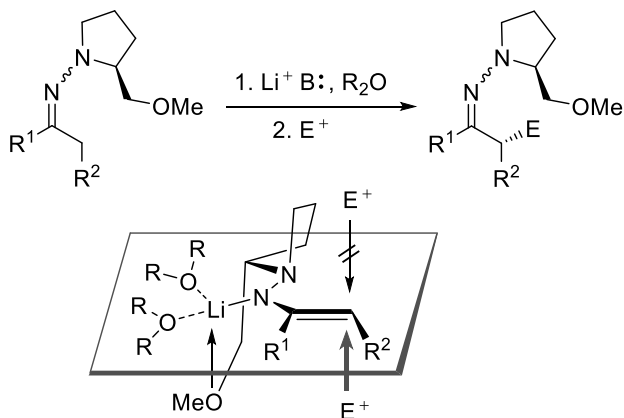
Гідразони альдегідів є непоганою альтернативою відповідним імінам для перетворення їх на аза-еноляти, особливо в тих випадках, коли гідразони легше отримати. З іншого боку, гідразони, на відміну від імінів, важче перевести у вихідні карбонільні сполуки після проведення алкілювання; зазвичай це відбувається в окисних умовах (NaIO<sub>4</sub>, озоноліз тощо).

Якщо метою є енантіоселективне алкілювання  $\alpha$ -положення до кетогрупи, один із найбільш зручних підходів – використання RAMP або SAMP-гідразонів. Необхідні для цього синтезу хіральні похідні гідразину одержують на основі природних оптично чистих амінокислот (схема 10.16).

**Схема 10.16**



**Схема 10.17**

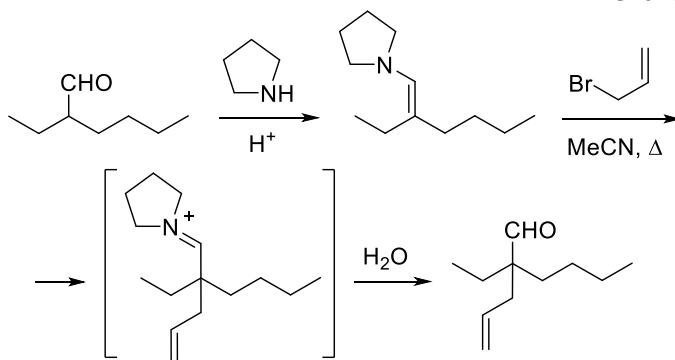


Літєві еноляти RAMP або SAMP-гідразонів також мають будову хелатного комплексу (катіон Літію координується не лише за атомом Нітрогену, але й за Оксигеном метоксигрупи, на

додачу координаційна сфера  $\text{Li}^+$  заповнюється молекулами розчинника, зазвичай етеру). Внаслідок спряження фрагмент  $\text{Li-N-C=C}$  розташовується в одній площині, а насичений цикл, закріплений хелатуванням, знаходиться поза цією умовною площиною і створює суттєві просторові перешкоди для атаки електрофіла з цього боку; отже, при алкілюванні утворюється лише один із діастереомерів (схема 10.17).

Розщеплення алкільованого RAMP або SAMP-гідразону вивільняє оптично активний кетон; у цьому випадку є сенс здійснити цю стадію так, щоб також регенерувати хіральний індуктор. Наприклад, можна застосувати озонування: фрагмент проліну відщеплюється у вигляді *N*-нітрозопохідної, відновивши яку, можна добути вихідний гідразин.

Схема 10.18

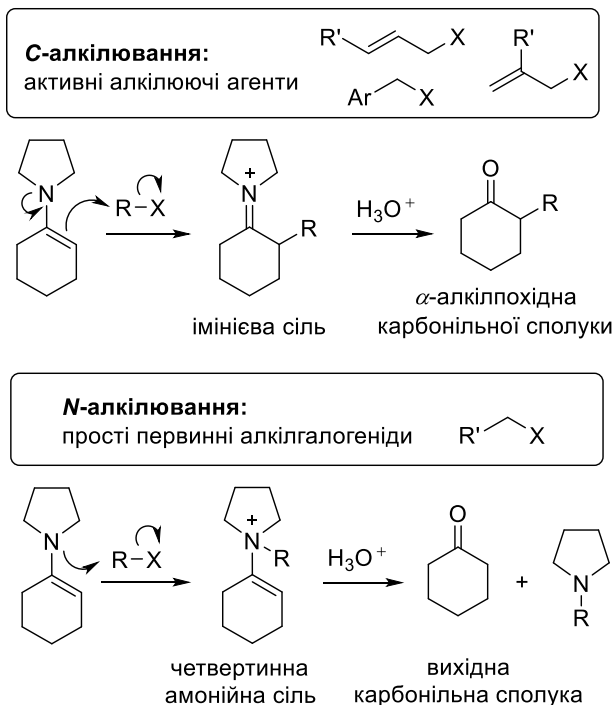


Спорідненим до аза-енолятів типом субстратів є їхні нейтральні аналоги – енаміни. Перетворення карбонільних сполук на енаміни здійснюють дією вторинних амінів (оптимально – циклічних, на кшталт піролідину, піперидину або морфоліну).

Перетворення на енаміни більшості альдегідів та кетонів не викликає складнощів і відбувається за взаємодії реагентів у полярних розчинниках в умовах кислотного каталізу; для алкілювання енамінів зазвичай достатнім є нагрівання з алкілгалогенідом у полярному середовищі без застосування додаткових катализаторів. Зворотний перехід від енаміну до карбонільної похідної після проведення  $\alpha$ -алкілювання відбувається в умовах гідролізу (схема 10.18).

Як і енолят-аніони, енаміни – амбідентні нуклеофіли, і та ж таки реакція алкілювання може відбуватися як за атомом Карбону, так і Нітрогену спряженої системи N=C=C.

Схема 10.19



Зазвичай реакції за участю високоактивних алкілюючих агентів мають характер C-алкілювання, а під час дії на енамін первинних алкілгалогенідів простої будови зазнає алкілювання атом Нітрогену (схема 10.19); винятком тут є метилйодид – при його дії на енамін часто отримують продукт C-алкілювання.

Вибір способу активації карбонільної сполуки для її реакції з електрофілами за α-положенням в ряду аза-енолят – енолят – енамін – естер енолу (розташовані в порядку спадання нуклеофільності) диктується, здебільшого, силою електрофілу. Орієнтовний прогноз успішності реакцій за участю (аза)енолів узагальнено в таблиці 10.3.

Таблиця 10.3

		нуклеофіл, нуклеофільність зменшується →			
		$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{NR}^-$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{O}^-$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{NR}_2$	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{OR}$
електрофіл, електрофільність зменшується ←	$\text{Br}_2, \text{O}_3$	+	+	+	+
	$\text{H}_3\text{O}^+$	+	+	+	+
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \end{array}$	+	+	+	-
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	+	+	+	-
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R} \end{array}$	+	+	±	-
	$\text{Me}-\text{I}$	+	+	±	-
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{OR} \end{array}$	+	+	-	-
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \end{array}$	+	±	-	-
	$\text{Me}_2\text{HC}-\text{I}$	+	±	-	-
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{NR}_2 \end{array}$	-	-	-	-

#### 10.4. Силіленолати

Силіленолати – порівняно активні нуклеофільні агенти, що за перспективністю не поступаються енолат-аніонам, згенерованим за допомогою сильних основ, але позбавлені притаманної аніонам амбідентності: будучи ковалентним типом енолатів, силіленолати реагують практично лише як *S*-нуклеофіли. Отримати силіленолати можна для досить широкого кола карбонільних сполук та їхніх похідних дією силілгалогенідів, здебільшого у присутності різних за силою основ (від LDA до  $\text{Et}_3\text{N}$ ).

### 10.4.1. Силіюючі реагенти

Зараз відомо досить багато агентів силіювання (рис. 10.4), серед яких, залежно від поставленого завдання, можна обрати речовину із потрібними характеристиками.

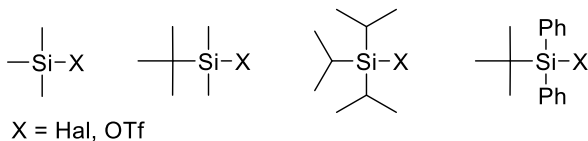
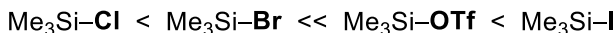


Рис. 10.4

Активність силіюючого реагента суттєво залежить від природи відхідної групи біля атома Силіцію (рис. 10.5). Одним із найменш активних (і найбільш доступних) реагентів є  $\text{TMSCl}$ , а активність відповідної йодопохідної більше приблизно на 10 порядків. Окрім галогенідів Силіцію, у реакціях із малоактивними субстратами можна застосовувати трифлатні похідні – за реакційною здатністю вони мало поступаються йодосиланам.



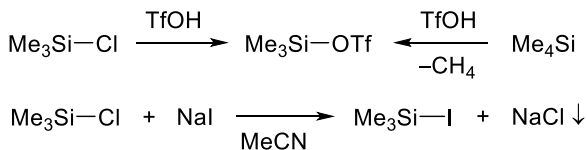
відносна активність



Рис. 10.5

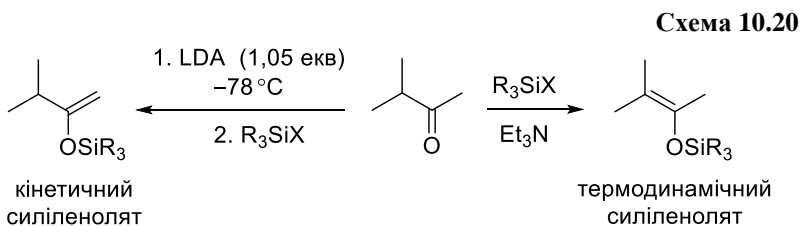
Ураховуючи більшу доступність  $\text{TMSCl}$ , його можна використати для одержання триметилсилілідиду або трифлату (схема 10.20) за допомогою звичайних обмінних процесів (аналог реакції Фінкельштейна), інколи ці реакції проводять безпосередньо в реакційній суміші, додаючи до  $\text{TMSCl}$  каталітичні кількості йодиду натрію або трифлатної кислоти.

Схема 10.20



### 10.4.2. Силіленоляти кетонів: регіо- та стереоселективність

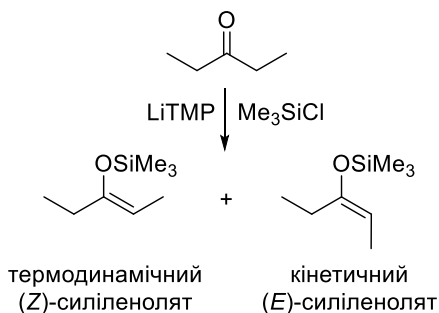
У випадку, якщо карбонільна сполука може утворювати два ізомерних еноляти (тобто для багатьох кетонів), взаємодія з силілюючими агентами відбувається, зазвичай, із високою регіоселективністю, і будова продукту залежить від умов реакції. Діють ті ж правила, що при генеруванні простих енолят-аніонів (див. вище розділ 10.3.2, схема 10.7): в умовах кінетичного контролю (низька температура, LDA як основа) утворюється продукт, що є менш розгалуженим; в умовах термодинамічного контролю (наприклад, нагрівання карбонільної сполуки із силілгалогенідом в присутності відносно слабкої основи –  $\text{Et}_3\text{N}$ ) утворюється силіленолят з найбільшою кількістю замісників біля кратного  $\text{C}=\text{C}$ -зв'язку (схема 10.20).



Якщо для силіленоляту можлива ізомерія кратного зв'язку енольного фрагменту, співвідношення (*E*)- та (*Z*)-ізомерів визначається умовами процесу. У зображеному на схемі 10.21 прикладі під дією сильної ненуклеофільної основи класу амідів літію кінетичний продукт – (*E*)-ізомер – утворюється в більшій кількості; але вміст (*Z*)-ізомеру також помітний. Додавання неорганічної солі робить перевагу (*E*)-ізомеру більш відчутною; а наслідком додавання сольватуючих речовин (наприклад, НМРА) є присутність у реакційній суміші понад 90 % термодинамічно більш вигідного (*Z*)-ізомеру.

Уточнимо, що для одержання силіленолятів із альдегідів використовують лише основи помірної сили ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), оскільки застосування дуже сильних основ (LDA) неприпустиме через самоконденсацію альдегіду.

Схема 10.21

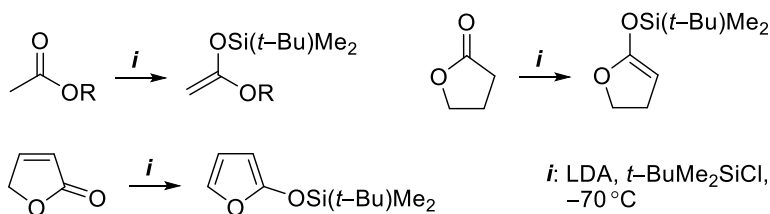


загальний вихід	співвідношення ізомерів		умови
100 %	14	86	LiTMP, THF, 0 °C
89 %	92	8	LiTMP, THF/HMPA, 0 °C
>80 %	2	98	LiTMP/LiBr, THF, -78 °C

### 10.4.3. Силіленольєти естерів

Силіленольєти естерів, які можна розглядати також як силіл-ацеталі кетенів, можуть бути отримані шляхом силілювання естерів різноманітної будови – від простих ацетатів до лактонів (схема 10.22).

Схема 10.22

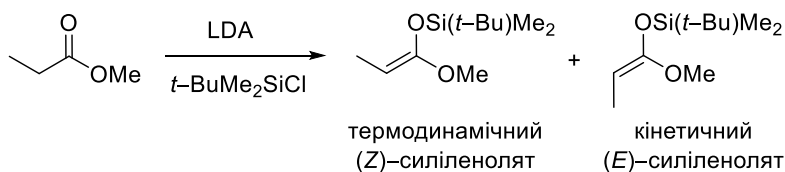


Менша активність естерів вимагає використання сильних основ на зразок LDA, у такому випадку проміжним продуктом



на шляху до силіленоляту є енолят літію. Взаємодія естерів  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонових кислот із силілюючими агентами приводить до похідних із двома спряженими зв'язками C=C; так,  $\gamma$ -лактон  $\alpha,\beta$ -ненасиченої гідроксикислоти внаслідок силілювання набуває форми  $\alpha$ -оксифурану (схема 10.22). Якщо для силіленоляту на основі естеру можлива  $E,Z$ -ізомерія, співвідношення ізомерів визначається умовами силілювання аналогічним описаному в попередньому підрозділі чином (схема 10.23).

Схема 10.23



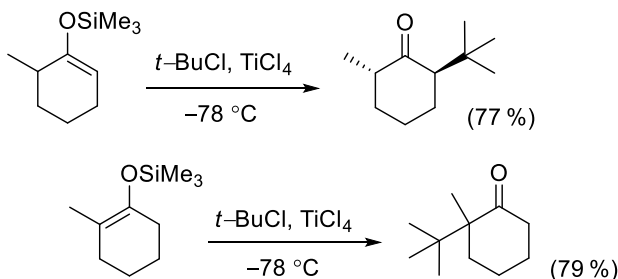
умови	співвідношення ізомерів	
LDA, THF, $-78^\circ\text{C}$	9	91
LDA, THF/HMPA, $-78^\circ\text{C}$	84	16

#### 10.4.4. Алкілювання силіленолятів $S_{\text{N}}1$ -активними субстратами

Силіленоляти ефективно взаємодіють із карбокатионами, послідовно або майже синхронно приєднуючи карбокатион та відщеплюючи катіон  $\text{R}_3\text{Si}^+$ , унаслідок чого утворюється продукт  $\alpha$ -алкілювання вихідної карбонільної сполуки. Механізм процесу можна розглядати як реакцію  $S_{\text{N}}1$  за участю C-нуклеофілу (з точки зору алкілюючого агенту), або як  $\text{Ad}_{\text{E}}$  – приєднання карбокатиону до електронозбагаченого C=C-зв'язку силіленоляту. Якщо  $\alpha$ - та  $\alpha'$ -положення вихідного кетону нееквівалентні, то, змінюючи умови реакції згідно з вищевикладеними закономірностями утворення силіленолятів (схема 10.20), можна направлено синтезувати один із ізомерних продуктів алкілювання.

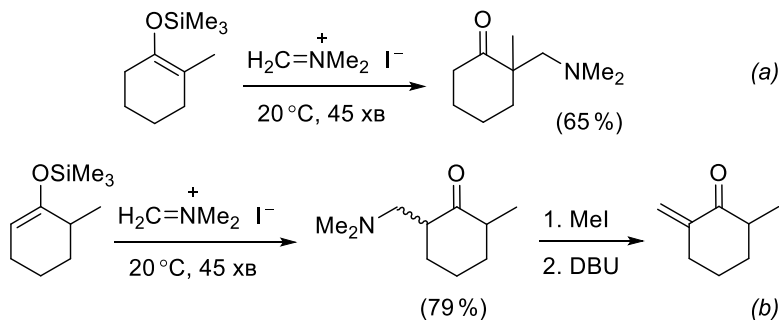
Серед алкілюючих активних агентів можна виділити кілька типів практично значимих  $S_N1$ -субстратів. Так, реакція силіленолятів із третинними алкілгалогенідами дає можливість синтезувати кетони з об'ємними замісниками в  $\alpha$ -положеннях (схема 10.24). Ця властивість силіленолятів має препаративне значення, оскільки третинні алкілгалогеніди за взаємодії з літієвими енолятами (як і іншими нуклеофілами з сильною основністю) зазнають елімінування.

Схема 10.24



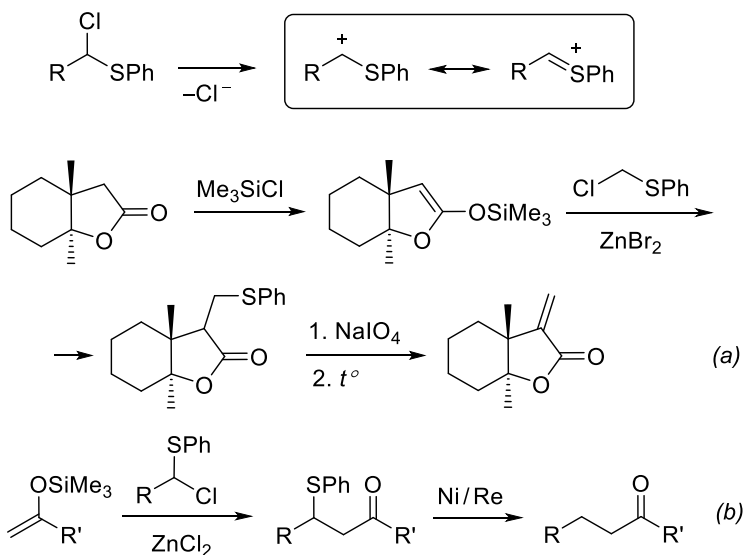
Взаємодія із солями Ешенмозера у випадку силіленолятів циклічних кетонів дозволяє, наприклад, синтезувати стерично менш вигідний ізомер основи Манніха (схема 10.25а), який не вдається отримати шляхом прямого амінометилування кетону; також цей процес є однією зі стадій одержання  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів із екзоциклічним  $C=C$ -зв'язком (схема 10.25b).

Схема 10.25



Причиною схильності хлороалкілсульфідів до реакцій за типом  $S_N1$  є стабілізація карбокатиону за рахунок неподілених електронних пар сусіднього атома Сульфуру. Цими реагентами можна скористатися для одержання лактонів із екзоциклічним C=C-зв'язком (схема 10.26a); ще одним важливим аспектом практичного застосування хлороалкілсульфідів є можливість каталітичного видалення сульфідної групи, отже, результатом перетворення є поява в  $\alpha$ -положенні вихідної карбонільної сполуки первинного алкільного залишку (схема 10.26b).

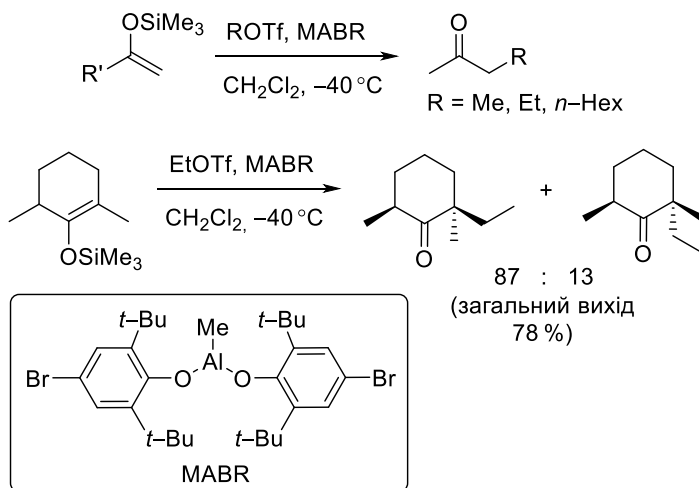
Схема 10.26



#### 10.4.5. Алкілювання силіленолятів $S_N2$ -активними субстратами

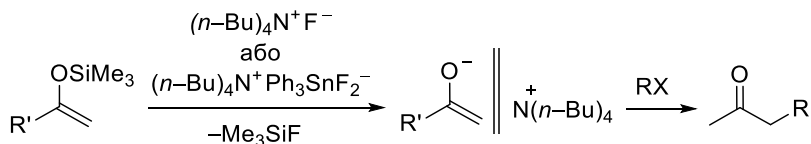
Алкілюючі агенти, що схильні до реакцій із нуклеофілами за механізмом  $S_N2$ , суттєво слабші електрофіли, ніж карбокатиони, тому їхня взаємодія з силіленолятами відбувається у присутності сильних кислот Льюїса, наприклад, MABR (схема 10.27); щоправда, ця методика є результативною лише у випадку застосування алкілтрифлатів.

Схема 10.27



Окрім активації субстрату кислотами Льюїса, ще одним способом здійснити взаємодію між силіленолятами та  $\text{S}_{\text{N}}2$ -активними субстратами є додавання флуоридів четвертинних амонійних солей: утворюється стабільний  $\text{TMSF}$ , внаслідок чого залишається "голий" енолят-аніон, слабо зв'язаний в іонну пару із просторово екранованим протиіоном. Перехід  $\text{C}$ -нуклеофіла в аніонну форму значно збільшує його здатність до взаємодії з  $\text{S}_{\text{N}}2$ -активними субстратами (схема 10.28).

Схема 10.28

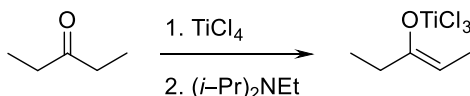


## 10.5. Титаноеноляти

Високоактивні титаноеноляти генерують *in situ* в реакційній суміші послідовним додаванням до розчину карбонільної сполуки кислоти Льюїса – сполуки Титану – та основи (схема 10.29).

Дотримання вказаного порядку змішування є дуже важливим, особливо для  $\text{TiCl}_4$ , адже якщо відразу змішати усі три складові процесу, відбудеться комплексоутворення за участю  $\text{TiCl}_4$  та основи.

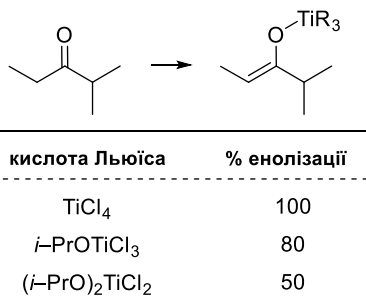
Схема 10.29



В реакціях за участю титаноенолятів використовується фактично єдиний тип розчинників – хлоропохідні вуглеводнів на зразок  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (етери утворюють комплекси із титановмісною кислотою Льюїса, чим знижують її ефективність, а розчинність компонентів реакції в алканах зазвичай занадто низька). Для генерації титаноенолятів третинні аміни є достатньо сильними основами, адже утворення комплексу карбонільної сполуки, наприклад, із  $\text{TiCl}_4$  підвищує кислотність  $\alpha$ -метиленової ланки приблизно на 20 порядків; оптимальні основи –  $\text{NEt}_3$ , DIPEA та інші сполуки схожої будови, а ось DBU та тетраметилгуанідин для утворення титаноенолятів не підходять.

Схема 10.30

Альтернативою  $\text{TiCl}_4$  можуть бути дещо менш активні змішані алкоксиди титану: так, при інших рівних умовах ди(ізопропілокси)дихлоротитан дає вдвічі менший вміст енольної форми в реакційній суміші, ніж  $\text{TiCl}_4$  (схема 10.30).



Титаноеноляти можна отримати на основі більшості аліфатичних кетонів,  $\alpha$ -алкоксиестерів, тіоестерів (рис. 10.6); неактивними є естери аліфатичних кислот на зразок пропіонової; в умовах генерування титаноенолятів зазнають самоконденсації метилкетони та циклоалканони (але *трет*-бутил- і ізопропілметилкетон енолізуються без особливих труднощів).

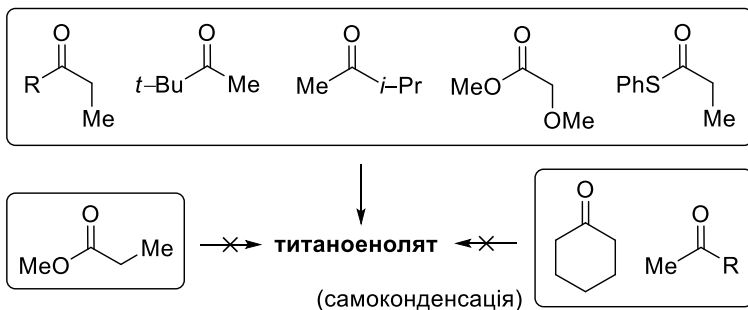


Рис. 10.6

## 10.6. Бороеноляти

Отримують цей клас енолятів дією на карбонільну сполуку комбінацією моно- чи діалкілборогалогенідів (або діалкілборо-трифлатів) та основи – третинного аміну; є варіанти утворення хіральних бороенолятів.

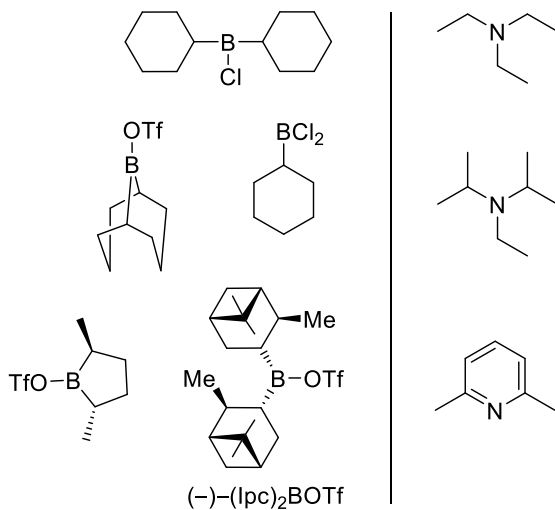
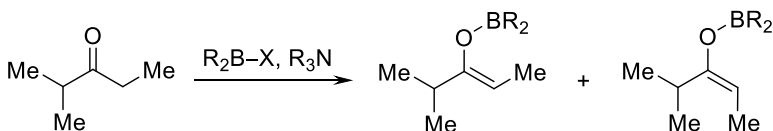


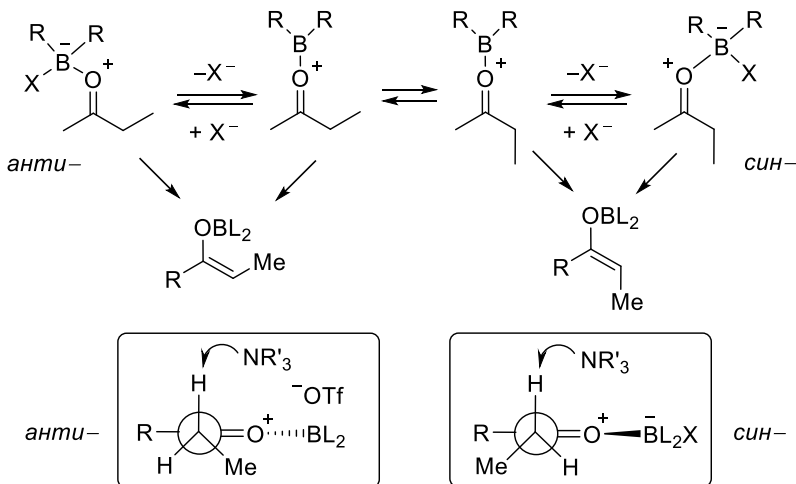
Рис. 10.7

Найкращі результати досягаються за участю амінів із об'ємними замісниками біля Нітрогену, це, щонайменше, – триетиламін, краще – DIPEA або лутидин (рис. 10.7), тобто, ефект зниження активності агентів борування за рахунок утворення комплексу з аміном має зводитися до мінімуму.

Схема 10.31



умови	співвідношення ізомерів	
9-BBN-OTf, Et <sub>3</sub> N	88	: 12
Cy <sub>2</sub> B-Cl, Et <sub>3</sub> N	3	: 97



Регіоселективність депротонування кетонів диктується великим об'ємом основи, тому зазвичай утворюється енолят із меншою кількістю замісників біля зв'язку C=C. Стеричне перенавантаження також означає відкриту будову перехідного стану.

Стереоселективність реакції, тобто співвідношення (*E*)- і (*Z*)-ізомерів, визначається конформацією комплексу вихідного кетону зі сполукою Бору в момент атаки основи: під час депротонування *анти*-конформеру утворюється (*Z*)-енолят, а *син*-конформер приводить до еноляту із (*E*)-конфігурацією С=C-зв'язку; і тут ключову роль відіграє різниця в поведінці трифлатів і хлоридів Бору (схема 10.31).

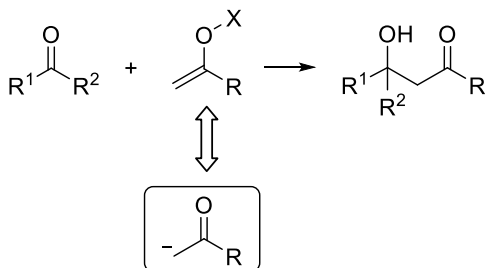
Якщо для одержання бороеноляту використовувати хлориди, після координації за атомом Оксигену карбонільної групи Бор набуває  $sp^3$ -гібридизації, і ця об'ємна група створює помітні просторові перешкоди для замісника в сусідньому положенні, що сприяє утворенню *син*-конформеру. На противагу цьому, трифлатний залишок схильний відщеплюватися після комплексоутворення центрального атома із карбонільною групою (схема 10.31), тому Бор залишається у стані гібридизації  $sp^2$  і є порівняно невеликим замісником, що сприяє утворенню *анти*-конформера.



## 11. Альдольні реакції

Перетворення, що розглядаються в цьому розділі, об'єднані ідеєю взаємодії карбонільних сполук із *C*-нуклеофілами, більшість із яких – еноляти та відповідають зображеному на схемі 11.1 синтону.

Схема 11.1



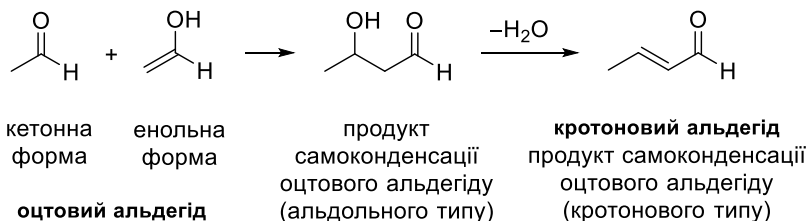
### 11.1. Класична альдольно-кетонова конденсація

У класичній моделі розглядається альдольно-кетонова конденсація активних альдегідів та кетонів в умовах кислотного чи основного (водний луг, алкоголяти металів, третинні аміни) каталізу. Сполука, що реагує як електрофіл, за карбонільною групою, вважається *карбонільною компонентою* конденсації. Класичним для цього виду реакцій нуклеофілом (*метиленовою компонентою*) є та ж карбонільна сполука, але в енольній формі, утвореній внаслідок депротонування  $\alpha$ -положення до карбонільної групи; в умовах лужного каталізу це – енолят-аніон, у кислих – енол.

Характер компонент і реакційного середовища призводить до того, що у класичній конденсації за участю карбонільних сполук рідко вдається зупинитися на стадії продукту альдольного типу: альдоль, якщо це можливо, дегідратується з утворенням  $\alpha,\beta$ -ненасиченої карбонільної сполуки – продукту кетонового типу (схема 11.2). Ще одним аспектом, що викликає труднощі в межах класичного підходу, є проведення крос-конденсації в тих випадках, коли обидві молекули можуть реагувати і в кетонній, і

в енольній формах. Тому на практиці переважно використовуються крос-конденсації, однією зі складових яких є не здатна до енолізації сполука (реагує лише як електрофіл за карбонільною функцією); а сполука, що енолізується, робить це однозначно, тобто, у реакційній суміші переважає лише один енол чи енолят.

Схема 11.2

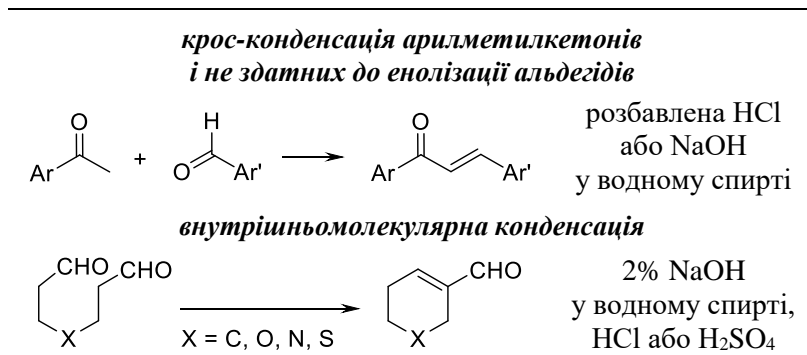


Можна виділити кілька головних схем альдольно-кродонової конденсації, що реалізуються за "класичних" умов і мають препаративне значення (табл.11.1).

Таблиця 11.1

Реакція	Умови
<i>самоконденсація альдегідів</i>	
$2 \text{ R-CH}_2\text{CHO} \longrightarrow \text{R-CH}_2\text{-CH=C(R)-CHO}$ <p style="text-align: center;">еналь</p>	2% NaOH у водному спирті
<i>самоконденсація кетонів</i>	
$2 \text{ R-CO-CH}_3 \longrightarrow \text{R-CO-CH=C(R)-CH}_3$ <p style="text-align: center;">енон</p>	HCl, Al(OR) <sub>3</sub> , NaOH або KOH
<i>крос-конденсація здатних до енолізації кетонів і не здатних до енолізації альдегідів</i>	
	NaOH або KOH у водному спирті, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , HCl або H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>

Таблиця 11.1 (закінчення)



У типовій альдольно-кетоновій конденсації як метиленові компоненти можуть задіюватись лише сполуки із порівняно високою СН-кислотністю; окрім сусідньої карбонільної групи, це можуть забезпечити інші електронаакцепторні замісники (рис. 11.1).

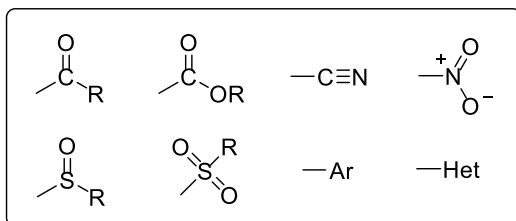
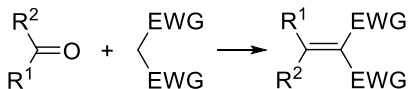


Рис. 11.1

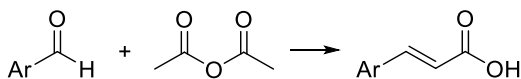
Коротко згадаємо про характерні особливості ряду перетворень, що в межах класичної моделі вважаються типовими прикладами альдольно-кетонової конденсації:

➤ *реакція Кневенгеля*



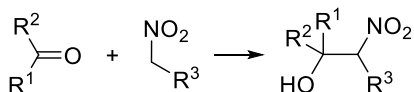
висока кислотність метиленової компоненти забезпечується двома EWG, м'які умови та висока швидкість перетворення, утворюється виключно продукт кетонового типу;

➤ *реакція Перкіна*



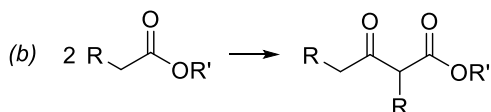
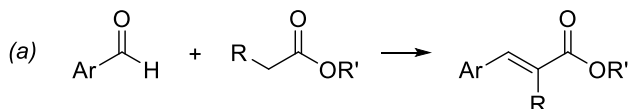
синтез коричневих кислот конденсацією не здатного до енолізації ароматичного альдегіду й оцтового ангідриду;

➤ *реакція Анрі*



нітроалкани як метиленові компоненти, стійкість альдольного продукту в умовах реакції;

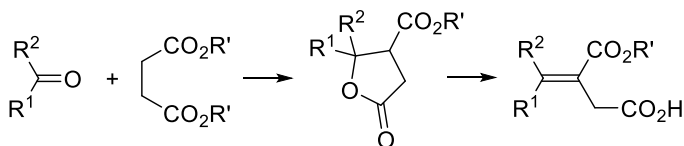
➤ *реакція Кляйзена*



a) конденсація не здатного до енолізації альдегіду й естеру з активною метиленою ланкою;

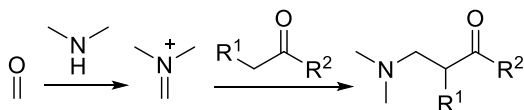
b) утворення  $\beta$ -кетоестеру внаслідок конденсації двох молекул естеру;

➤ *реакція Штоббе*



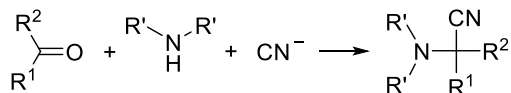
карбонільна компонента – не здатний до енолізації альдегід або кетон, метиленова – естер бурштинової кислоти;

➤ *реакція Манніха (амінометилування)*



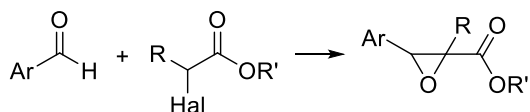
конденсація електронозбагаченого атома Карбону з одержаною *in situ* імінієвою сіллю (сіль Ешенмозера);

➤ реакція Штреккера



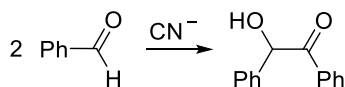
трикомпонентна реакція, альдегід або кетон + амін або аміак +  $\text{CN}^-$  (C-нуклеофіл);

➤ реакція Дарзана



$\alpha$ -галогеноестер як енольна складова, після утворення альдольного продукту відбувається замикання епоксидного циклу;

➤ бензоїнова конденсація



у присутності аніонів  $\text{CN}^-$  бензальдегід утворює ціаногідрин, який (як метиленова компонента) реагує з іншою молекулою бензальдегіду.

## 11.2. Альдольні реакції за участю літєвих енолятів

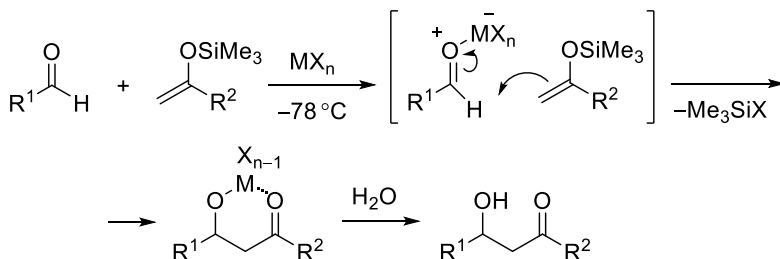
Основні закономірності утворення літєвих енолятів карбонільних сполук та їх похідних викладено у розділі 10.3. Спираючись на наявний матеріал, підсумуємо, що літєві еноляти можуть бути утворені на основі карбонових кислот, їх естерів та амідів; аза-похідних альдегідів (імінів та гідразонів); а перехід від кетонів до їх літєвих енолятів відбувається регіоселективно залежно від умов процесу: або за участю менш заміщеного, або більш заміщеного  $\alpha$ -атому Карбону.

## 11.3. Альдолні реакції за участю силіленолятів

### 11.3.1. Реакція Мукаями

Це перетворення – один із найбільш досконально розроблених методів проведення альдолної реакції, згідно з яким карбонільна сполука (альдегід, рідше – кетон) взаємодіє з силіленолятом іншої карбонільної сполуки у присутності кислоти Льюїса (схема 11.14). Реакція відбувається за низьких температур (від  $-78$  до  $0$  °C) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , етери як розчинники підходять не завжди, оскільки здатні до координації з кислотами Льюїса, що в цьому випадку не бажано.

Схема 11.14



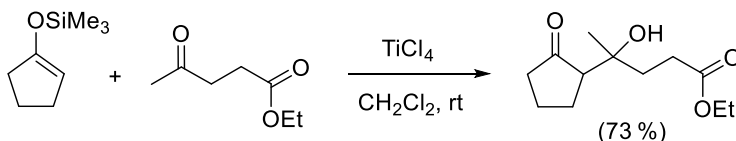
$\text{MX}_n$ :

$\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$  / MABR

Із каталізаторів, придатних для реакції Мукаями (див. на схемі 11.14), найчастіше застосовують  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BF}_3$ ; варто звернути увагу на перхлорат Літію, який доволі добре розчинний у органічних розчинниках (наприклад, можна приготувати 10 М розчин  $\text{LiClO}_4$  в діетиловому етері). Також потрібно уточнити, що  $\text{TMSOTf}$  сам по собі є слабким активатором даної конденсації і використовується лише в комбінації з MABR.

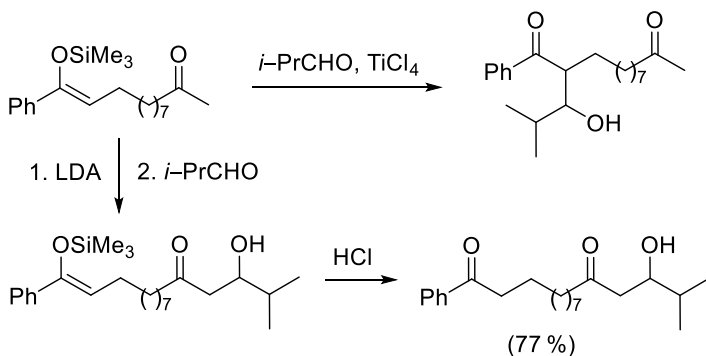
Кетоестери в конденсації за Мукаямом реагують хемоселективно за кетогрупою (схема 11.15).

Схема 11.15



Цікаво, що силіленолати практично не взаємодіють із альдегідами або кетонами за відсутності кислоти Льюїса. На схемі 11.16 наведено перетворення за участю ізомасляного альдегіду та силіленолату із додатковою, далеко розташованою кетогрупою: в одному із варіантів силіленольний фрагмент є активною компонентою реакції Мукаями, в іншому – відіграє роль захисної групи (схема 11.16).

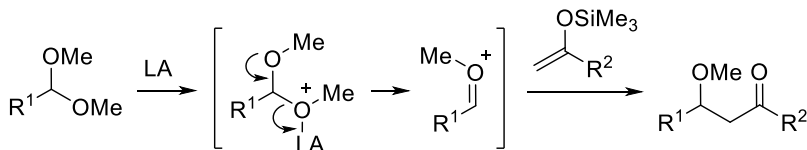
Схема 11.16



### 11.3.2. Реакція з ацеталями

Силіленолати реагують із ацеталями у присутності кислоти Льюїса, LA (схема 11.17). Кислота сприяє відщепленню одного із алкоксидних залишків від ацетальної групи, внаслідок чого утворюється активна позитивно заряджена електрофільна частинка, що з легкістю реагує із силіленолом. Продуктом цієї реакції, яку розглядають як різновид реакції Мукаями, є *O*-алкільна похідна альдолю.

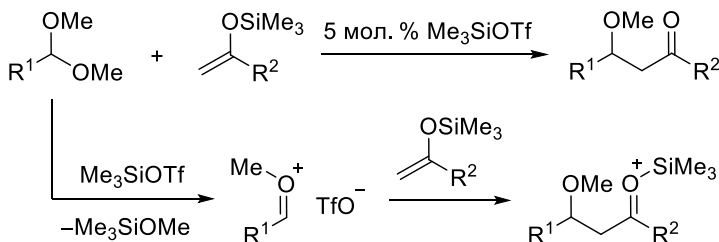
Схема 11.17



Як каталізатор цього перетворення найбільш доцільно використовувати TMSOTf: кількох мольних відсотків цієї речовини

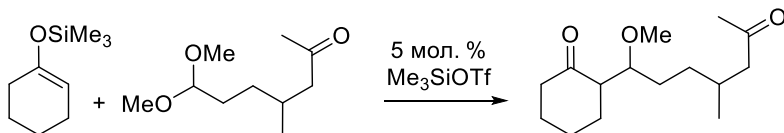
цілком достатньо для завершення реакції, оскільки TMSOTf регенерується під час конденсації (схема 11.18).

**Схема 11.18**



Як було вказано в попередньому підрозділі, TMSOTf практично не здатен активувати альдегіди або кетони для взаємодії із силіленолятами; отже, можливо здійснити альдольну реакцію за ацетальною групою, не зачіпаючи кетонну (схема 11.19).

**Схема 11.19**



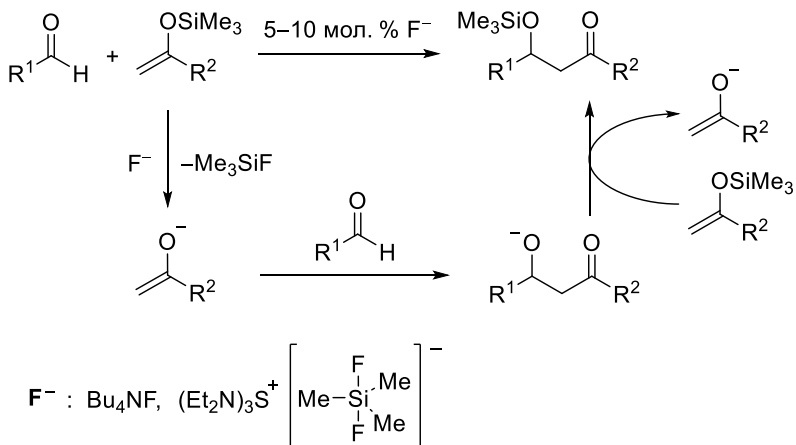
### 11.3.3. Генерування вільних енолят-аніонів

Раніше у процесі обговорення способів алкілювання силіленолятів (підрозділ 10.4.5) уже йшлося про можливість перевести силільний енолят у вільний ("оголений") енолят-аніон дією тетраалкіламонійфлуоридів та інших сполук Флуору схожої будови (нагадаємо, тетрабутиламонійфлуорид – дуже гігроскопічна сполука, тому для даного перетворення іноді застосовують його аналоги більш складної будови). Цей же прийом можна використати і для проведення альдольної конденсації (схема 11.20).

Як це показано на схемі 11.20, донор F<sup>-</sup> не обов'язково потрібно застосовувати в еквівалентному співвідношенні: достатньо забезпечити деяку початкову кількість енолят-аніону, а він, у свою чергу, буде генеруватися в ході реакції.



Схема 11.20

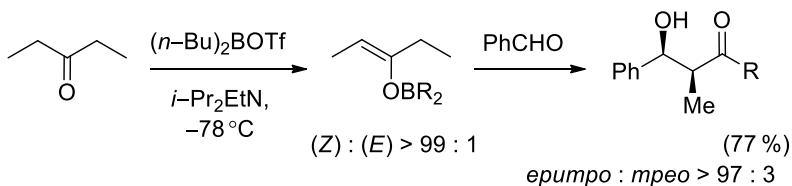


Вільний енолят-аніон, як нуклеофільний компонент альдольної конденсації, поєднує високу активність із м'якістю та селективністю дії. Звичайно, цей аніон може утворюватися напряму, дією на карбонільну сполуку сильної основи, наприклад, LDA, але тоді в реакційній суміші буде присутній діізопропіламін, що не завжди є доречним.

#### 11.4. Альдольні реакції за участю інших типів енолятів

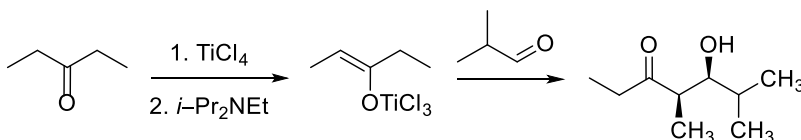
Застосування бороенолятів у альдольних реакціях дає помітні переваги у стереоселективності на стадії утворення власне еноляту, коли є можливість існування (*E*)- та (*Z*)-ізомерів, а також забезпечує високу діастероселективність стадії конденсації (схема 11.21).

Схема 11.21



Титаноеноляти, нагадаємо, генеруються *in situ*, без виділення, у розчині  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  у присутності сильних нуклеофільних основ. Реакціям за участю титаноенолятів також властива висока діастереоселективність (схема 11.22), але сфера їхнього застосування дещо вужча, оскільки не всі кетони можуть бути перетворені на титаноеноляти (див. також розділ 10.5).

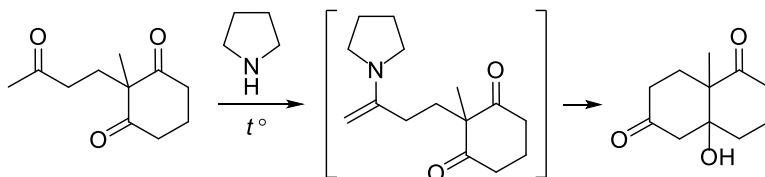
Схема 11.22



Узагалі, спосіб утворення й хімічна поведінка титаноенолятів не є чимось унікальним. Еноляти  $\text{Sn(IV)}$  та  $\text{Sn(II)}$  також отримують безпосередньо в реакційній суміші та залучають в аналогічні реакції з карбонільними сполуками. Реакцію Реформатського, яка відбувається за участю утворених *in situ* енолятів Цинку (підрозділ 9.4.2), також можна віднести до групи альдольних конденсацій.

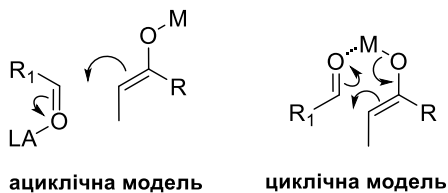
Енаміни як  $\text{C}$ -нуклеофіли використовують в альдольних реакціях порівняно нечасто, але є ряд прикладів конденсацій з утворенням енаміну як активного інтермедіату (схема 11.23), де амін переважно потрібний у каталітичних кількостях.

Схема 11.23



## 11.5. Діастереоселективність альдольних реакцій

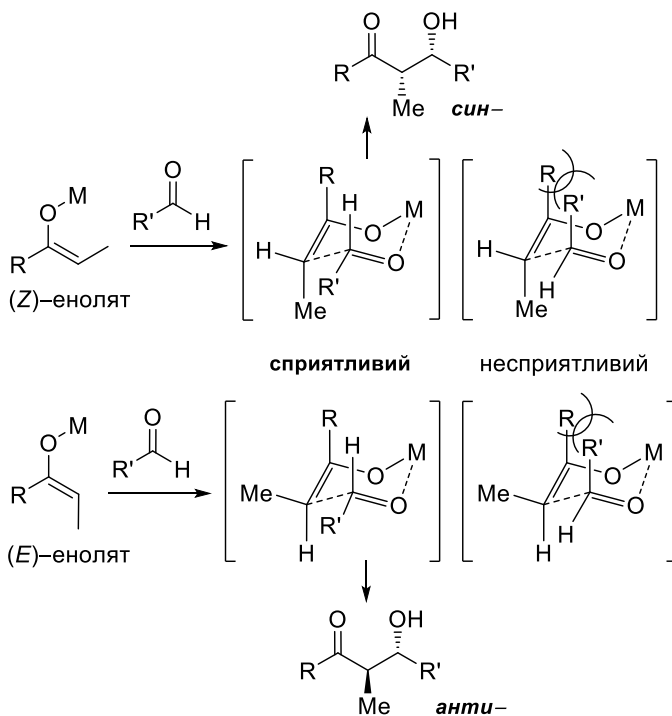
Можна побудувати дві принципово відмінні моделі утворення продукту альдольної конденсації: ациклічну й циклічну (рис. 11.3). Ациклічна модель, зазвичай, не передбачає високої діастереоселективності альдольних реакцій, тому, якщо вона реалізується, найчастіше утворюється суміш діастереоізомерів.



**Рис. 11.3**

*Модель Цимермана – Тракслера, що передбачає утворення циклічного перехідного стану, добре пояснює залежність конфігурації продукту від будови еноляту: карбонільна сполука, приєднуючись до еноляту, розташовується так, щоб уникнути відштовхування між замісниками (схема 11.24).*

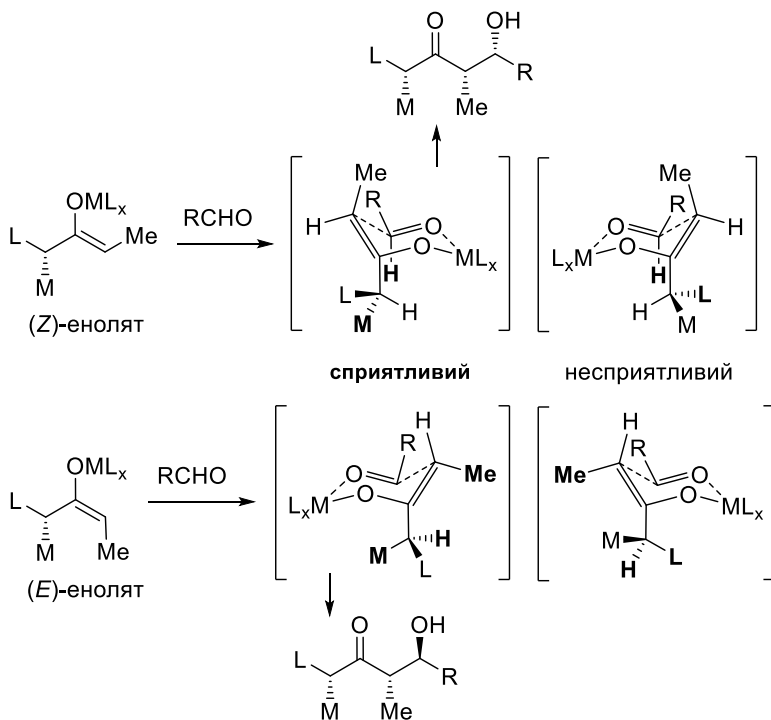
**Схема 11.24**



Отже, визначальною є саме конфігурація еноляту, і тут існують певні закономірності. Як уже згадувалося у підрозділах 10.3.2 та 10.3.3, кетони в умовах кінетичного контролю утворюють (*E*)- чи (*Z*)-еноляти, *N,N*-діалкіламіди – (*Z*)-, а естери більш схильні перетворюватись на (*E*)-еноляти.

Циклічна модель взаємодії хіральних енолятів із альдегідами схожа, хоч і дещо складніша, оскільки потрібно враховувати конформацію асиметричного фрагмента, розташованого в аксіальному положенні шестичленного перехідного стану.

Схема 11.25

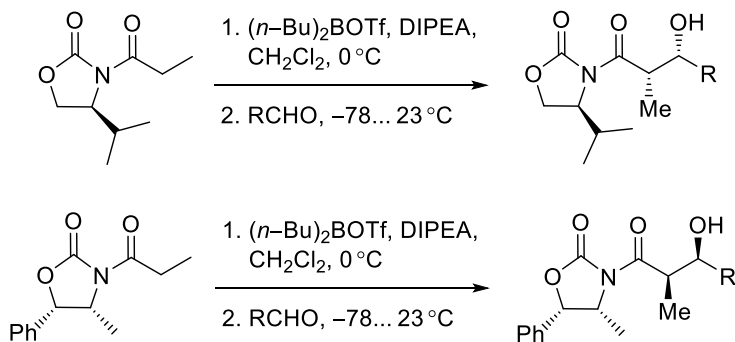


На прикладі хірального еноляту етилкетону (схема 11.25) видно, що у випадку (*Z*)-еноляту несприятлива структура перехідного стану дестабілізована відштовхування найбільшого замісника L хірального центру з Н альдегідної групи; у випадку (*E*)-еноляту визначальним є екваторіальне положення групи

Me – під нею має розташовуватися найменший із замісників хірального фрагменту (тут – H), а під площиною кільця розташовується середній за розміром замісник (M), а не найбільший (L). У всіх варіантах хіральний фрагмент обернений так, щоб під площиною циклу був лише один із трьох замісників (бажано найменший), а не два.

Зручні для препаративної органічної хімії хіральні еноляти утворюються із *N*-ацилоксазолідонів Еванса. Ці похідні вступають у альдольну конденсацію і з аліфатичними, і з ароматичними альдегідами з високою діастереоселективністю (схема 11.26, конфігурація продукту визначена схильністю амідів до утворення (*Z*)-енолятів); вони також забезпечують варіативність подальших перетворень (див. вище підрозділ 10.3.3).

Схема 11.26



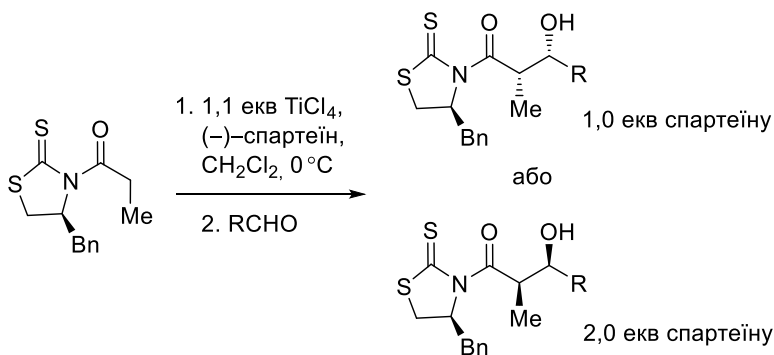
альдегід	співвідношення діастереоізомерів	загальний вихід, %
<i>n</i> -Pr-CHO	141 : 1	75
Ph-CHO	> 500 : 1	95
<i>n</i> -Pr-CHO	> 500 : 1	88
Ph-CHO	> 500 : 1	89

Висока діастереоселективність бороенолятів у цій та інших реакціях пояснюється малим розміром атома Бору і, як наслідок, малою довжиною зв'язків O–B, тому в перехідному стані всі атоми сильно зближені, а стеричні чинники – максимально ефективні.

Уточнимо, що *N*-ацетилоксазолідони не виявляють в альдольних реакціях достатньої діастереоселективності; ще один фактор, що обмежує широке використання азолідонів Еванса, – порівняно жорсткі умови відщеплення гетероциклу, не завжди сприятливі для молекул із кількома хіральними центрами.

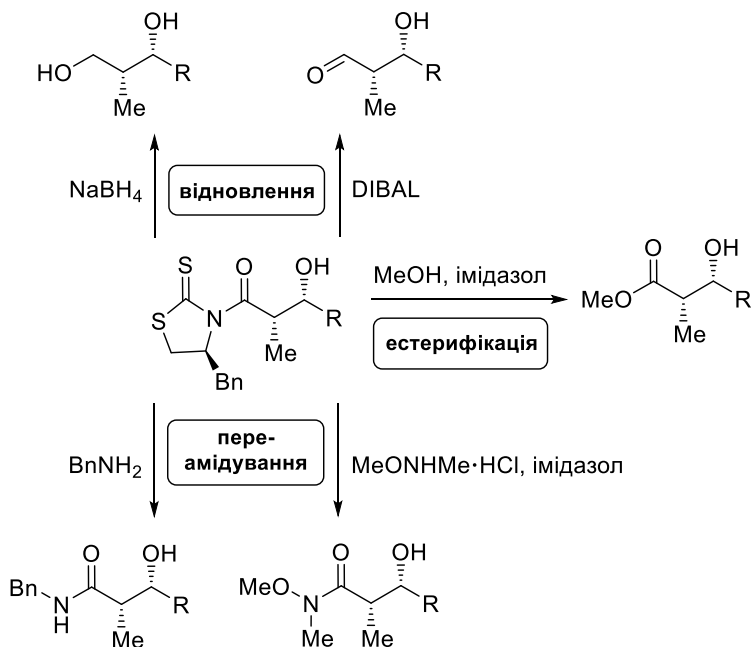
Якщо все ж необхідно провести діастереоселективну альдольну реакцію за участю ацетильних похідних, замість оксазолідонів Еванса краще використати їхні тіоаналоги – *тіазолінтіони Крیمмінса* (їх перетворюють на титаноеноляти). Особливість хіральних енолятів на основі *N*-ацилтіазолінтіонів Кріммінса виявляється в залежності конфігурації продукту від кількості основи в тому випадку, коли застосовується оптично активний амін спартеїн (схема 11.27).

Схема 11.27



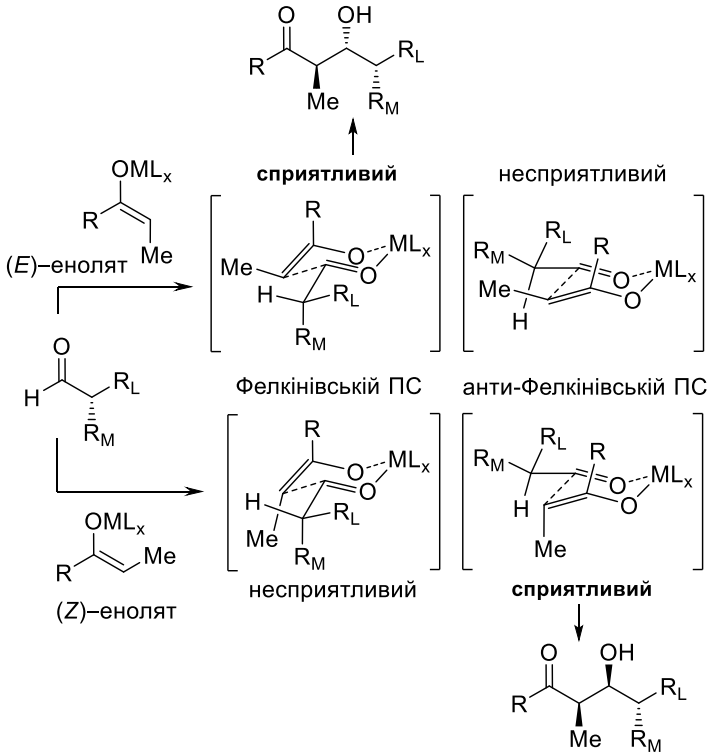
Як і оксазолідон, тіазолінтіоновий цикл дає багато можливостей для подальших синтетичних перетворень (схема 11.28), проте перетворення тіопохідних відбуваються у значно м'якших умовах, ніж їх оксо-аналогів.

Схема 11.28



Якщо в альдольну реакцію вступає альдегід із асиметричним  $\alpha$ -атомом Карбону, під час визначення конфігурації продукту реакції доводиться враховувати два протидіючих фактори. У випадку взаємодії із (*E*)-енолятом (схема 11.29,  $R_L$  – найбільш об'ємний замісник,  $R_M$  – замісник середнього розміру), будова більш вигідного перехідного стану співпадає із оптимальною з точки зору моделі Фелкіна – Ана (підрозділ 9.6.2), два фактори діють узгоджено, і більш вигідний діастереомер утворюється із великим надлишком.

Якщо хіральний альдегід реагує із (*Z*)-енолятом, конформація перехідного стану, яка диктується моделлю Фелкіна, – затінена (за типом *син*-пентану), а отже і менш вигідна (схема 11.29). У цьому випадку, оскільки два фактори протидіють один одному, діастереомерний надлишок продукту помітно менший.



## 11.6. Енантіоселективність альдольних реакцій

Один із очевидних способів провести за участю ахіральних вихідних речовин енантіоселективну альдольну реакцію – використати для утворення еноляту оптично активний реагент. Широкий вибір, зокрема, є серед агентів борування; також є хіральні агенти для генерування титаноенолятів (рис. 11.4).

Інший варіант надання альдольній реакції енантіоселективності полягає в застосуванні хіральних катализаторів; застосовують як метало-, так і органокаталіз. Так, для одержання одного із можливих енантіомерних альдолів в реакції Мукаями використовують хіральні титанові комплекси (схема 11.30).



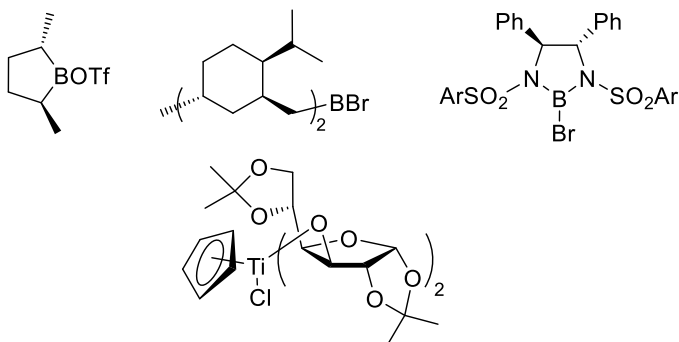
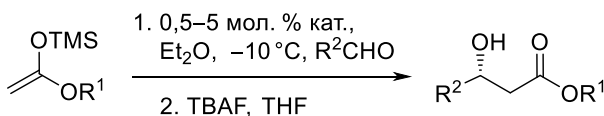
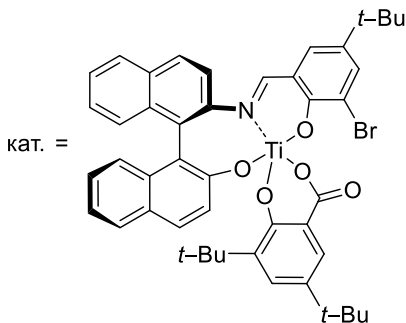


Рис. 11.4

Схема 11.30



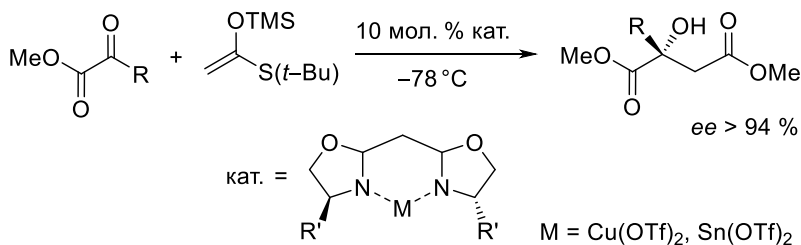
$R^1 = \text{Me, Et, Bn};$   
 $R^2 = \text{алкіл, вініл, арил}$



Проблемою під час проведення енантіоселективної реакції Мукаями є конкуруючий каталіз ахіральним агентом: взаємодіючи, силіленолят відщеплює позитивно заряджені частинки  $R_3Si^+$ , які теж здатні каталізувати цю реакцію, але це призводить до втрати енантіоселективності.

Досить високої енантіоселективності вдалося досягти в альдольній реакції, використовуючи як хіральні каталізатори оксазолінові хелатні комплекси Купруму та Стануму (схема 11.31).

### Схема 11.31



Отже, на сьогодні створено низку металокаталізаторів для проведення енантіоселективних альдольних реакцій, але більшість розробок поки мають порівняно вузьку сферу застосування.

Що стосується органокаталізу, то найкраще це питання вивчено для альдольних реакцій через стадію енаміну (див. вище на схемі 11.23), зокрема, для цієї мети можна використовувати природні оптично чисті амінокислоти (пролін). Більш детальний розгляд цієї галузі, що бурхливо розвивалася в останні роки, міститься за межами даного видання.

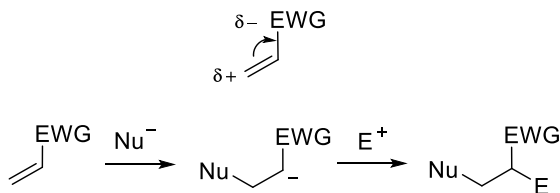
## 12. Реакція Міхаеля

Під терміном "реакція Міхаеля" зараз мають на увазі різноманітні й численні варіації приєднання нуклеофільних реагентів до так званого *активованого кратного зв'язку* C=C. Так називають подвійний зв'язок, один із замісників біля якого – електроноакцепторна група (EWG).

Завдяки своїй електронній будові C=C-зв'язок, зокрема, звичайних алкенів, – електронозбагачене угруповання, що насамперед виявляє схильність до реакцій із електрофілами. Натомість,  $\pi$ -електронна пара активованого зв'язку C=C сильно зміщена в бік електроноакцепторної групи, що приводить до появи електронозбідненого атому Карбону.

Сполуки із активованим кратним зв'язком називають *акцепторами Міхаеля*, а їхню електронну будову та власне приєднання до таких молекул нуклеофілів можна зобразити схемою 12.1. Наявність електрофільного центру обумовлює як порядок приєднання (на першій стадії приєднується нуклеофільна частинка, на другій – електрофільна), так і напрям атаки нуклеофіла (має утворитися найбільш стабільний карбаніон, у зображеному на схемі варіанті він стабілізований сусідньою EWG).

Схема 12.1



Класифікувати реакції, що розглядаються у цьому розділі, можна як за типом акцептора Міхаеля (характером електроноакцепторної групи), так і за характером реакційного центру нуклеофіла, що атакує активований зв'язок; розрізняють гетероатомні (галогенідні, *O*-, *S*-, *N*-нуклеофіли тощо) та *C*-нуклеофіли.



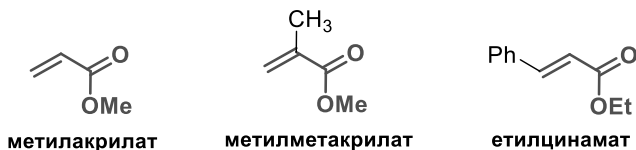
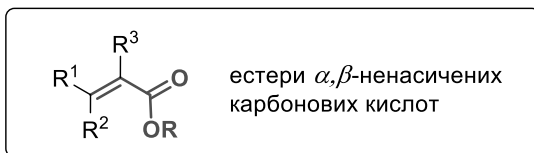


Рис. 12.2

Нітрильна група поєднує електроноакцепторні властивості з компактністю, що робить нітрили  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонових кислот (рис. 12.3) популярними акцепторами Міхаеля.



Рис. 12.3

Високу реакційну здатність стосовно нуклеofilів демонструють  $\alpha$ -нітроалкени (рис. 12.4); більшість із сполук цієї групи легко отримати за реакцією Анрі (див. вище розділ 11.1).

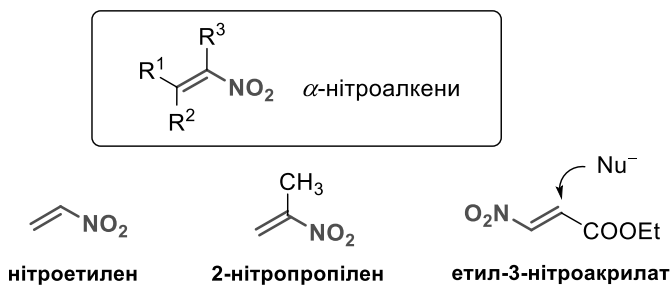


Рис. 12.4

Нітрогрупа – одна із найбільш сильних електроноакцепторних груп, тому за наявності в молекулі кількох реакційних центрів, сприйнятливих до атаки нуклеофіла, часто саме NO<sub>2</sub>-група визначає напрям реакції; як це відбувається, наприклад, у випадку естерів 3-нітроакрилової кислоти (рис. 12.4).

Що стосується сульфуровмісних електроноакцепторних груп (рис. 12.5), то достатню для проходження реакцій Міхаеля активністю мають як вінілсульфони (EWG = SO<sub>2</sub>R), так і вінілсульфоксиди (EWG = SOR).



Рис. 12.5

Особливо активними в реакціях Міхаеля є фрагменти C=C, що активовані двома EWG (рис. 12.6); до цього типу акцепторів належать, зокрема, продукти конденсації Кневенагеля (див. розділ 11.1).

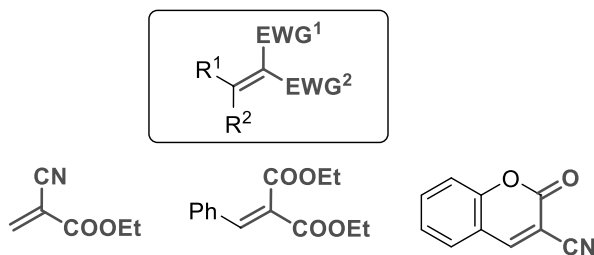


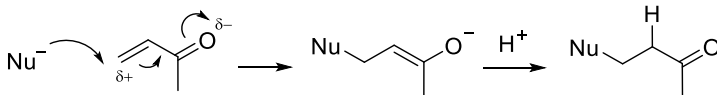
Рис. 12.6

## 12.2. Реакція Міхаеля: можливі механізми

Хоча в загальних рисах закономірності приєднання за Міхаелем є спільними для всіх реакцій цього типу (схема 12.1), кислотність чи основність середовища впливає на деякі деталі перебігу цього багатостадійного процесу. Розглянемо кілька варіантів на прикладі вінілметилкетону як акцептора Міхаеля.

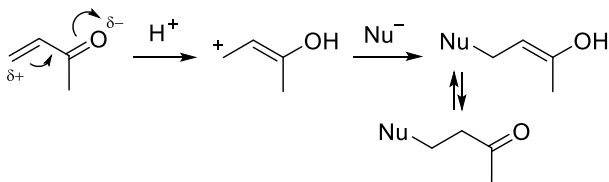
Збільшення основності середовища може сприяти підвищенню сили нуклеофіла, але ніяк не позначається на електрофільній компоненті, що можна зобразити так (схема 12.3).

Схема 12.3



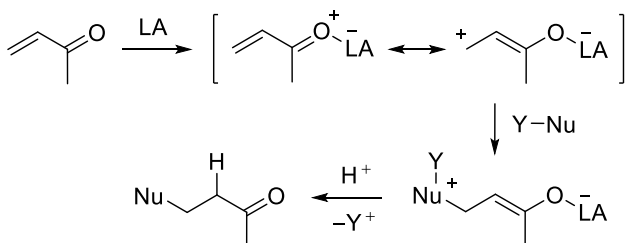
Якщо  $\text{H-Nu}$  – сильна кислота, то спочатку відбувається протонування одного із атомів EWG, що значно підвищує здатність акцептора Міхаеля до приєднання нуклеофіла (схема 12.4).

Схема 12.4



Як це показано на схемі 12.4,  $\text{H-Nu}$  фактично приєднується за крайніми положеннями спряженої системи  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ , і лише потім енол переходить у більш стабільну таутомерну форму; такий порядок взаємодії є причиною того, що деякі реакції Міхаеля називають 1,4-приєднанням.

Схема 12.5

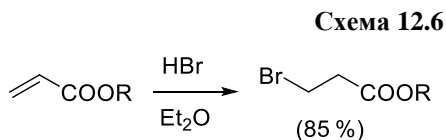


І, нарешті, в апротонному середовищі для активації електрофільного реагента можна використати кислоти Льюїса ( $\text{LA}$ ) (схема 12.5).

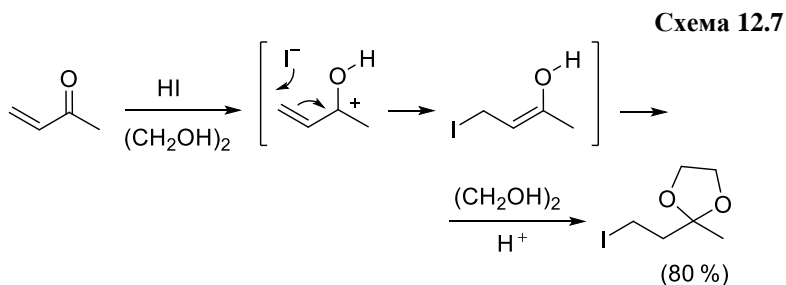
На практиці під час проведення реакції Міхаеля в кислому чи лужному водному середовищі слід враховувати, що деякі із EWG (зокрема, похідні карбонових кислот – естери, аміди тощо) можуть зазнавати гідролізу, що не завжди є бажаним.

### 12.3. Галогеніди як нуклеофіли в реакції Міхаеля

Приєднання галогеноводнів (особливо HBr та HI) до акцепторів Міхаеля може відбуватися й у водних розчинах відповідних кислот, але в цьому випадку можливий ряд побічних процесів, тому більше препаративне значення мають методики, що застосовують полярні апротонні розчинники. Так, використання в зображеній на схемі 12.6 реакції абсолютного діетилового етеру, насиченого HBr, дозволяє уникнути гідролізу естерної групи. У лужному середовищі відбувається зворотня реакція відщеплення галогеноводню.



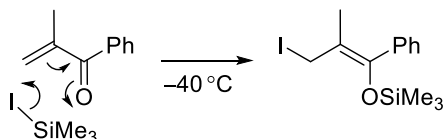
Йодопохідні кетонів – дуже реакційноздатні сполуки, тому під час приєднання HI за Міхаелем вплив побічних процесів буде максимальним. Тому краще, якщо в ході перетворення буде можливість захистити кетогрупу. Так, у розчині етиленгліколю вінілметилкетон не лише приєднує HI, але й реагує з молекулою розчинника, утворюючи кеталь; таким чином в одну стадію та з високим виходом можна синтезувати йодопохідну із захищеною кетогрупою (схема 12.7).





Препаративною є реакція Міхаеля вінілкетону з TMSI; це перетворення – один з найбільш зручних підходів до синтезу силіленолатів  $\beta$ -галогенкетонів (схема 12.8).

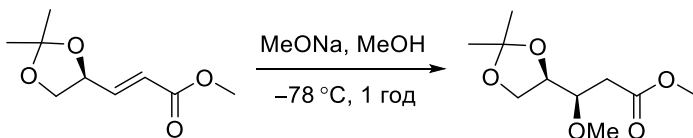
Схема 12.8



#### 12.4. Взаємодія акцепторів Міхаеля з *O*-, *S*- та *N*-нуклеофілами

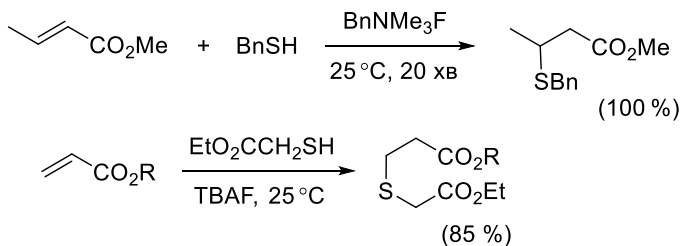
Окрім води або гідроксид-аніону, *O*-нуклеофілами в реакції Міхаеля можуть бути спирти (точніше, алкоголят-аніони) та аніони карбонових кислот. На практиці для приєднання спирту до акцептора Міхаеля достатньо каталітичних кількостей алкоголяту (схема 12.9).

Схема 12.9



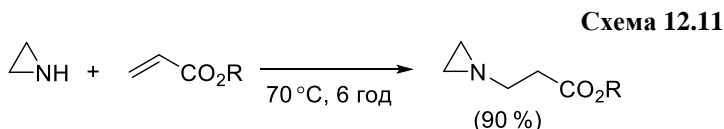
Проблемою приєднання за Міхаелем води або карбонових кислот є оборотність даного процесу, тому ця група реакцій має порівняно невелике препаративне значення.

Схема 12.10

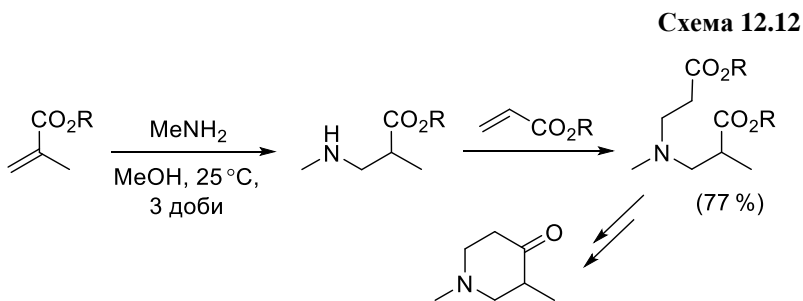


Аналогічно *O*-нуклеофілам реагують меркаптани; завдяки високій активності *S*-нуклеофілів реакція відбувається досить швидко та за м'яких умов (схема 12.10).

Активними в реакції Міхаеля є вторинні аліфатичні аміни (схема 12.11).



На відміну від вторинних, первинні аміни можуть послідовно взаємодіяти із двома молекулами акцептора Міхаеля; це дає змогу отримувати поліфункціональні молекули з перспективою подальших синтетичних перетворень (схема 12.12).



## 12.5. Реакції Міхаеля за участю *S*-нуклеофілів як метод створення *C*–*C*-зв'язку

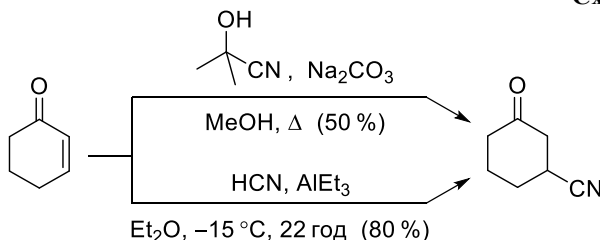
Синтетична цінність реакцій Міхаеля за участю *S*-нуклеофілів полягає в можливості нарощування карбонового кістяку молекули: унаслідок взаємодії акцепторів Міхаеля з *S*-нуклеофілами утворюється новий зв'язок *C*–*C*, що важливо, одинарний і з віддаленими функціональними групами, на відміну від продуктів альдольно-кратонової або естерової конденсації. Різноманітність *S*-нуклеофілів, що можуть бути залучені у приєднання за Міхаелем, надає практично невичерпні можливості для органічного синтезу.

### 12.5.1. Приєднання ціанід-аніону до активованого зв'язку C=C

Залежно від умов проведення реакції, джерелом нуклеофіла  $\text{CN}^-$  може бути синільна кислота (кисле середовище), ціаніди – натрію чи калію (протонне слабколужне середовище), ацетонціангідрид (протонне слабколужне середовище при нагріванні) і силілціаніди (апротонне середовище в присутності кислоти Льюїса та інші варіанти). Як і у випадку приєднання галогеноводнів, реакція Міхаєля за участю  $\text{HCN}$  може бути оборотною, особливо в лужному середовищі.

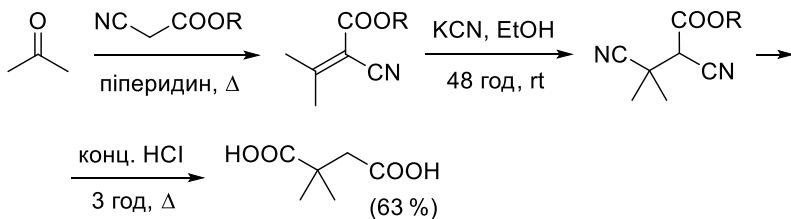
Вибір реагенту й умов проведення реакції може суттєво вплинути на результат. Наприклад, вихід продукту приєднання  $\text{HCN}$  до циклогекс-2-енону помітно вищий під час проведення реакції з синільною кислотою за низької температури в абсолютному діетиловому етері та у присутності триетилалюмінію як кислоти Льюїса, ніж у процесі нагрівання вихідної сполуки з ацетонціангідрином у метанолі в присутності карбонату натрію (схема 12.13).

Схема 12.13



Продукт конденсації за Кневенагелем ацетону з естером ціаноцтової кислоти за м'яких умов реагує з ціанідом калію.

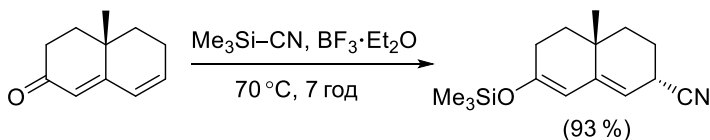
Схема 12.14



Утворений диціаноестер унаслідок кислотного гідролізу, що супроводжується декарбоксилюванням, перетворюється на 2,2-диметилбурштинову кислоту (схема 12.14).

Як і галогенопохідні силанів (схема 12.8), триметилсилілціанід, приєднуючись до  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук, утворює силіленоляти. На схемі 12.15 наведено реакцію за участю дієнону, який є вінілолом звичайних акцепторів Міхаеля, отже, через систему спряжених зв'язків активується положення  $\delta$  по відношенню до карбонільної групи; реакція має високу стереоселективність – з високим виходом було одержано один із діастереомерів.

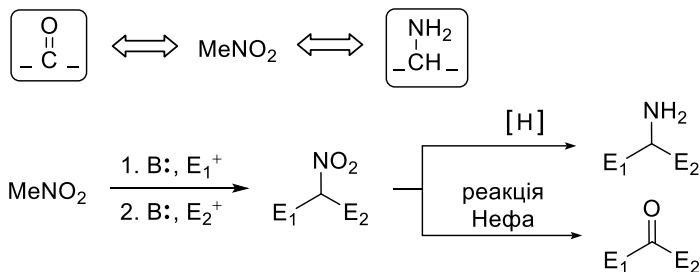
Схема 12.15



### 12.5.2. С-Нуклеофіли: нітроалкани

Застосування нітроалканів для синтезу інших класів органічних сполук ґрунтується передусім на високій кислотності сусідньої із нітрогрупою метиленової ланки. Завдяки цьому вказаний фрагмент легко взаємодіє з різноманітними електрофілами, зокрема, алкілюючими або ацилюючими агентами. Після формування карбонового скелету фрагмент С–NO<sub>2</sub> може бути перетворено на інші функціональні групи (схема 12.16): наприклад, на аміногрупу шляхом відновлення або на карбонільну групу за допомогою реакції Нефа.

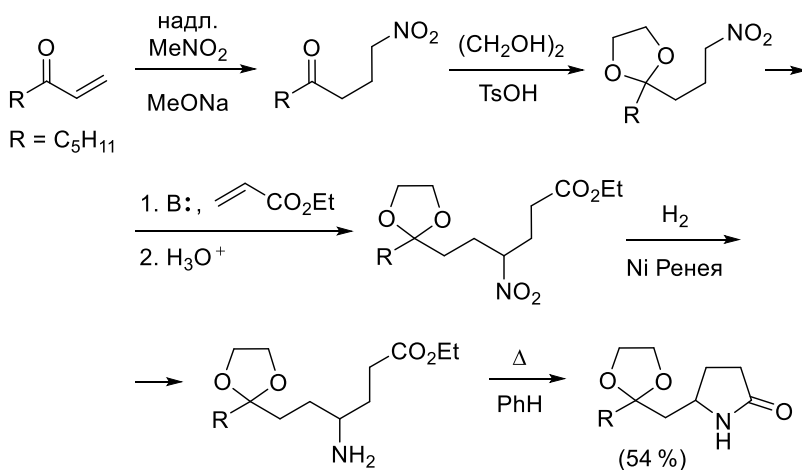
Схема 12.16



Одними з видів електрофілів, здатних реагувати з нуклеофільним центром нітроалкану, є акцептори Міхаеля; унаслідок приєднання нітродетану до активованого кратного зв'язку утворюється фрагмент 1-нітропропану. Це дає багато можливостей для синтезу різних класів речовин, зокрема поліфункціональних, тим паче, що отримані похідні 1-нітропропану можуть повторно приєднуватися за Міхаелем до активованих зв'язків C=C та вступати в інші реакції з електрофільними агентами, наприклад, за типом альдольно-кетонової конденсації.

Наприклад, на основі вінілкетону було отримано піролідон із кетальною групою в бічному заміснику (схема 12.17); у цій синтетичній послідовності приєднання за Міхаелем було використано двічі.

Схема 12.17



Для синтезу конденсованого біциклического діону з нітродетану, вінілметилкетону та циклопент-2-енону послідовно було проведено два приєднання за Міхаелем, кетонову конденсацію та реакцію Нефа (схема 12.18).

Дією трибутилстанумгідриду нітросполуки відновлюються до алканів, таким чином, реакцію Міхаеля за участю нітросполук можна застосовувати для побудови аліфатичних фрагментів, використовуючи нітрогрупу як направляючу (схема 12.19).

Схема 12.18

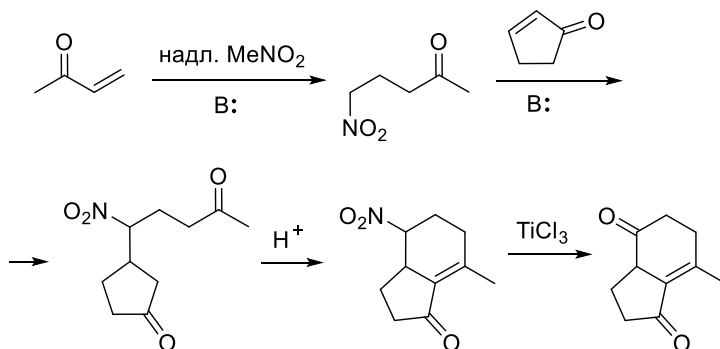
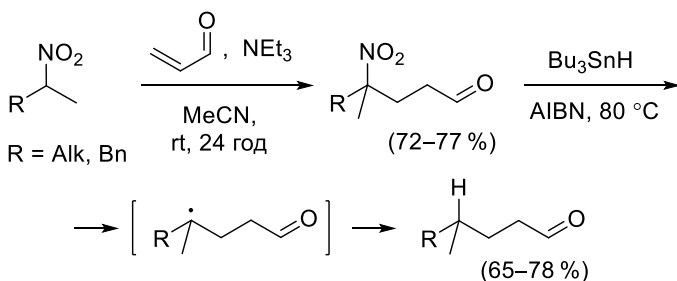


Схема 12.19



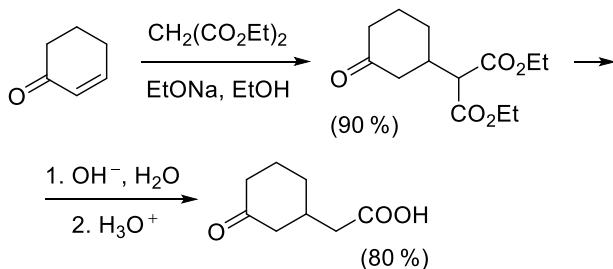
### 12.5.3. С-Нуклеофіли: 1,3-дикарбонільні сполуки

Як і у випадку нітроалканів, зручність використання 1,3-дикарбонільних сполук у молекулярному дизайні ґрунтується на високій СН-кислотності цих похідних. Завдяки цьому більшість реакцій за їхньою участю проходять порівняно швидко і за м'яких умов; звісно, це стосується й приєднання 1,3-дикарбонільних сполук до акцепторів Міхаеля. (Фактично, конденсація за участю стабілізованих енолят-аніонів, утворених із 1,3-дикарбонільних сполук, і є реакцією Міхаеля у "класичному" вузькому сенсі). Отримані внаслідок таких реакцій молекули містять кілька активних угруповань, і в подальшому можливо

або позбутися "зайвої" активуючої групи, або задіяти наявні функціональні групи в наступних стадіях.

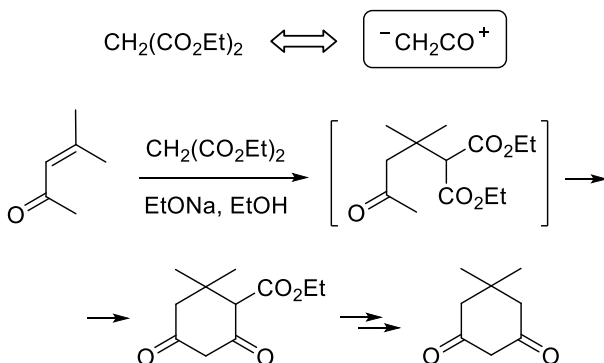
У синтезах за участю малонного естеру часто застосовується перша стратегія (схема 12.20).

Схема 12.20



З іншого боку, продукти приєднання малонного естеру до акцепторів Міхаеля часто мають розташування груп, сприятливе для внутрішньомолекулярної конденсації, що іноді робить неможливим одержання власне продукту приєднання (схема 12.21).

Схема 12.21

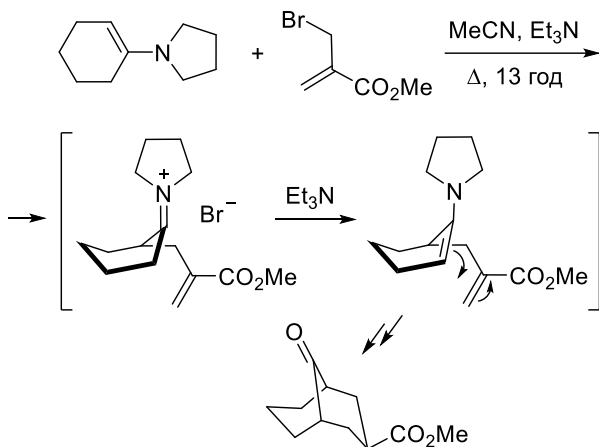


Якщо приєднання  $\text{C}$ -нуклеофілу до активованого  $\text{C}=\text{C}$ -зв'язку відбувається в більш м'яких умовах, ніж подальша циклізація, продукт реакції Міхаеля можна вилучити (схема 12.22).





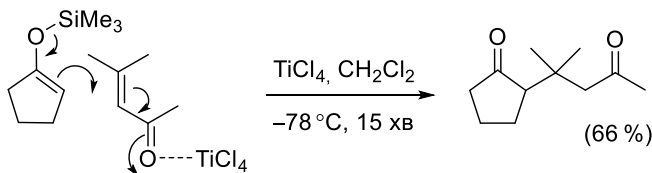
Схема 12.24



### 12.5.5. С-Нуклеофіли: силіленоляти

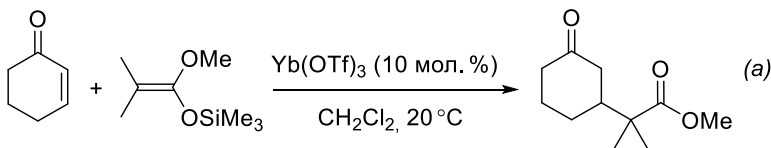
Взаємодія силіленолятів кетонів із  $\alpha,\beta$ -ненасиченими карбонільними сполуками в умовах реакції Мукаями дозволяє легко отримати 1,5-дикетони (схема 12.25).

Схема 12.25

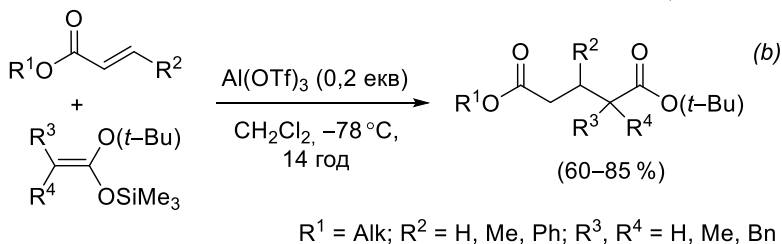


Силіленоляти естерів, реагуючи із  $\alpha,\beta$ -ненасиченими кетонами, утворюють естери  $\delta$ -кетокислот (схема 12.26а), а приєднуючись до естерів акрилових кислот, дають похідні глутарової кислоти (схема 12.26б).

Схема 12.26



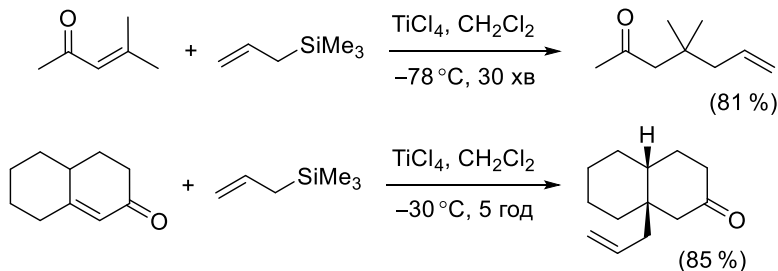
**Схема 12.26** (закінчення)



### 12.5.6. Реакція Сакураї

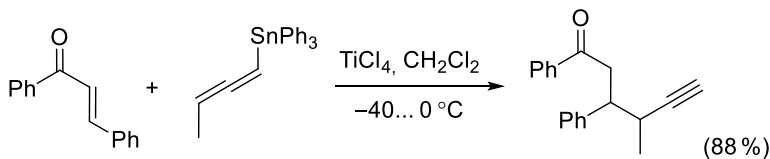
Приєднання до акцепторів Міхаеля алілсиланів у присутності  $\text{TiCl}_4$  (реакція Хосомі – Сакураї, див. також розділ 9.8) відбувається за низьких температур у інертному розчиннику, як правило, дихлорометані (схема 12.27).

**Схема 12.27**



В аналогічних умовах відбувається реакція за участю аліл- та аленілстанатів; останні дають змогу з високим виходом отримати пропаргільні похідні (схема 12.28).

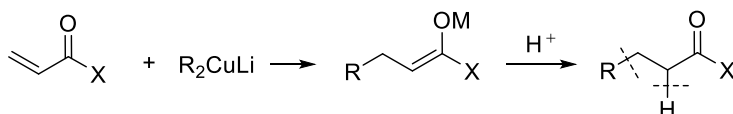
**Схема 12.28**



### 12.5.7. C-Нуклеофіли: органокупрати

Селективне приєднання C-нуклеофільних фрагментів до  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук (альдегідів, кетонів та естерів) забезпечують органокупрати, зокрема, реагенти Гілмана. Процес починається із координації атому Літію за Оксигеном карбонільної групи, після чого утворений інтермедіат зазнає кількох перегрупувань (схема 12.29).

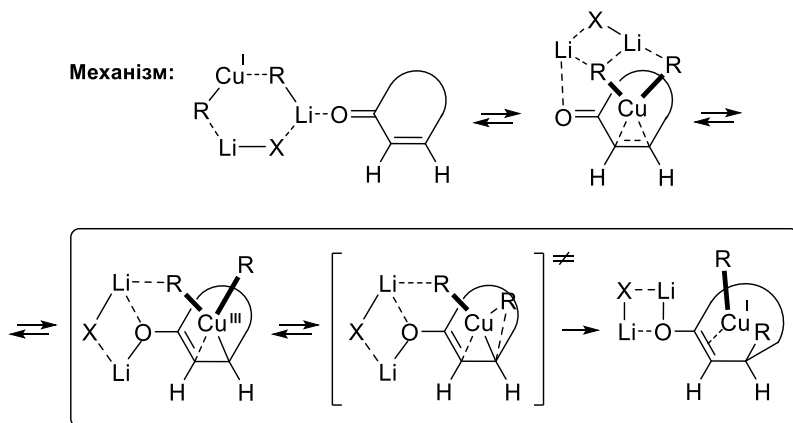
Схема 12.29



X = H, R', OR'

R = алкіл, вініл, аліл, арил

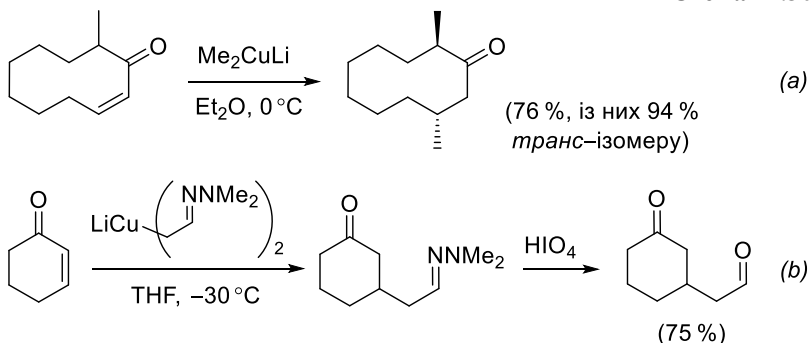
Механізм:



стадія, що визначає швидкість реакції  
та конфігурацію продукту

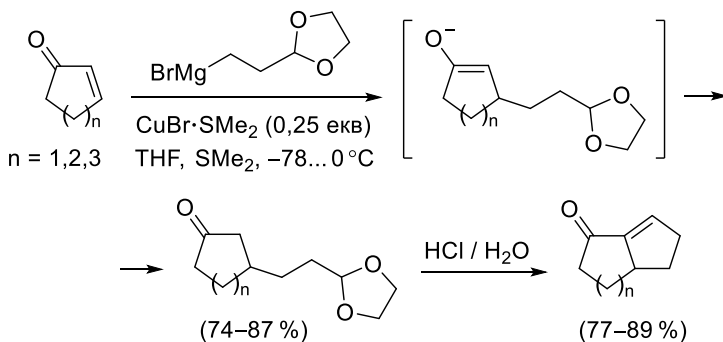
Умови приєднання реагентів Гілмана до акцепторів Міхаеля дозволяють використовувати в цій реакції не лише прості купруморганичні сполуки на кшталт диметиллітійкупрату (схема 12.30a), але й речовини із функціональними групами в захищеному вигляді (схема 12.30b).

Схема 12.30



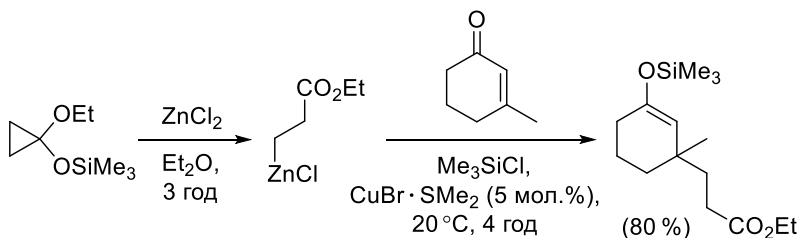
Необхідні для реакції з енонами органокупрати можна генерувати *in situ* із доступних магній- або цинкорганічних сполук (схема 12.31).

Схема 12.31

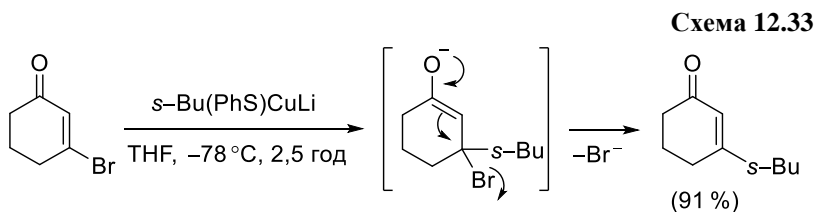


Якщо подібну реакцію проводити у присутності галогеносиланів (наприклад,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ), продуктами реакції будуть силіленоляти (схема 12.32).

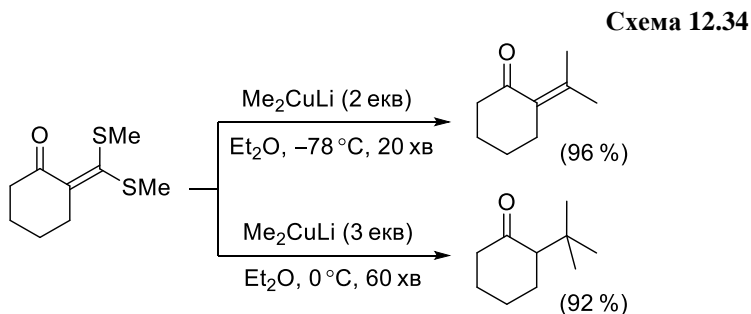
Схема 12.32



У випадку наявності в  $\beta$ -положенні вінілкетонів відхідної групи відбувається її елімінування від продукту приєднання на стадії енолят-аніону; із формального погляду, наслідок такої реакції – заміщення нуклеофугу біля кратного зв'язку на органічний залишок (схема 12.33). Такі вихідні сполуки досить активні, адже вони є вінілогами галогеноангідридів карбонових кислот.

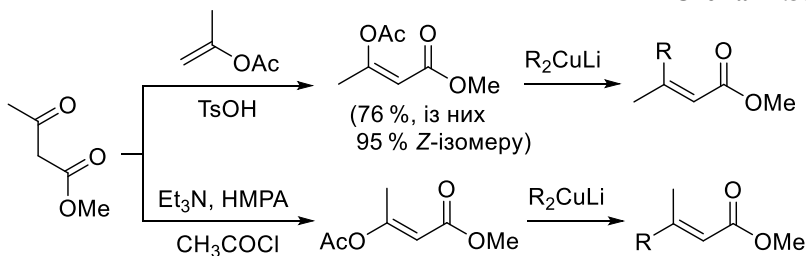


Подібним чином можна замістити дві відхідні групи (схема 12.34) та отримати продукти, що також є акцепторами Міхаеля і здатні реагувати ще з однією молекулою органocupрату. Справді, на основі таких субстратів, залежно від співвідношення реагентів та умов перетворення, можна з високим виходом синтезувати два типи продуктів.



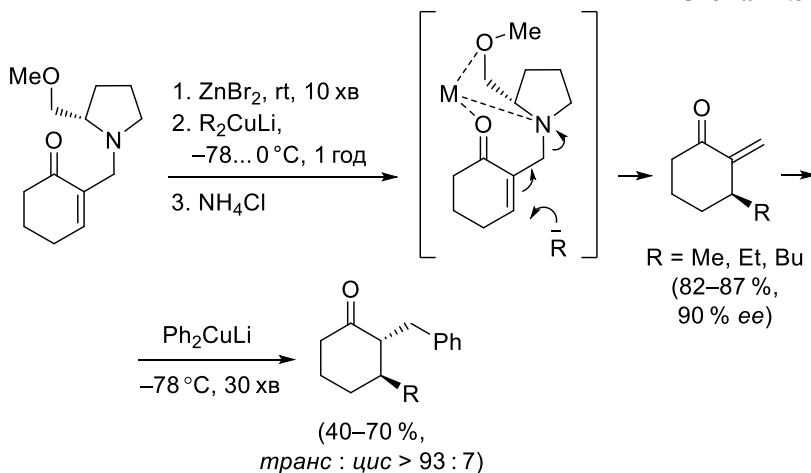
Використовуючи різні ацилюючі агенти, можна отримати *цис*- або *транс*-похідні енольної форми ацетооцтового естеру і, таким чином, дією органocupратів цілеспрямовано синтезувати естери ізомерних акрилових кислот (схема 12.35).

Схема 12.35



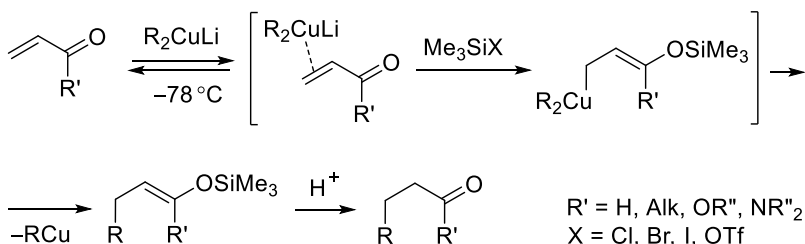
Елімінування після приєднання нуклеофілу може відбуватися і з положення  $\beta'$  акцептора Міхаеля (схема 12.36); у наведеному прикладі фрагмент, що потім елімінується, містить асиметричний атом Карбону, який задає конфігурацію продукту приєднання органокупрату.

Схема 12.36



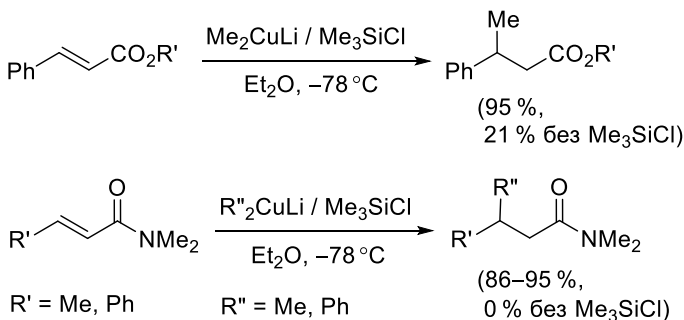
Дослідження активуючої дії галогеносиланів на приєднання за Міхаелем органокупратів показало, що ці промотори сприяють утворенню нового  $\sigma$ -зв'язку C–Cu (схема 12.37). Механізм активації полягає у силіюванні за атомом Оксигену, що значно полегшує подальшу атаку подвійного зв'язку атомом Купруму.

Схема 12.37



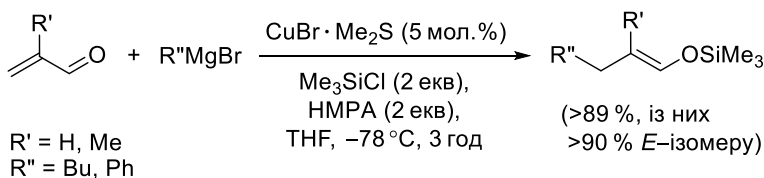
Особливо актуальним є використання активуючої дії галогеносиланів у реакціях за участю похідних  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонових кислот: це дозволяє значно збільшити вихід цільових продуктів (схема 12.38).

Схема 12.38



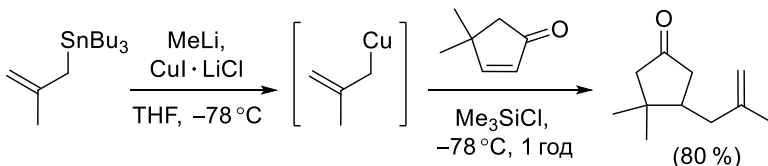
Використання галогеносиланів сприяє підвищенню виходу цільового продукту у процесі взаємодії органocupратів із  $\alpha,\beta$ -ненасиченими альдегідами (схема 12.39).

Схема 12.39



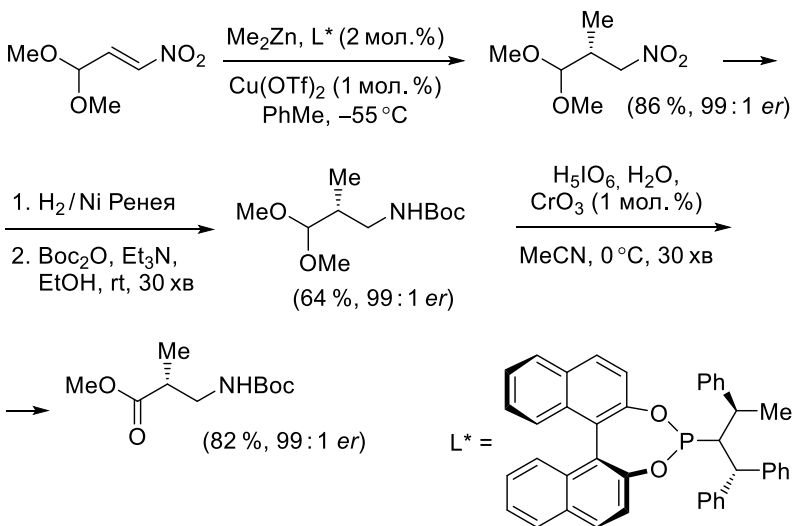
Використання галогеносилану сприятливе також для алілювання енонів алільними купратами (схема 12.40).

Схема 12.40



На наступній схемі наведено приклад асиметричного приєднання за Міхаелем органокупрату до нітроалкєну з ацетальною групою; остання в подальшому була перетворена на естерне угруповання, а нітрогрупа – на амінофункцію (схема 12.41).

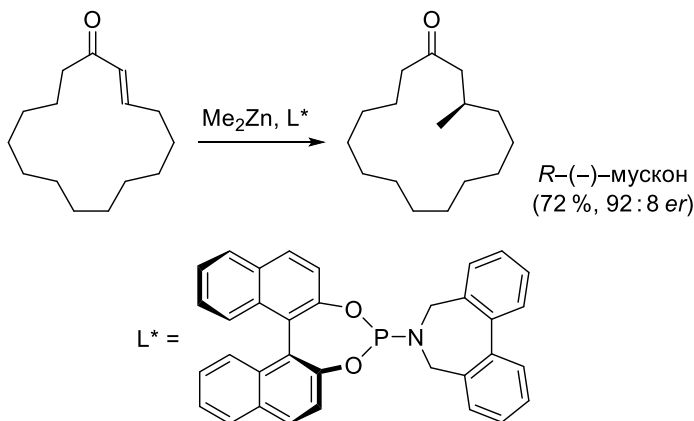
Схема 12.41



Подібний прийом було використано в синтезі макроциклічного оптично активного кетону мускону (схема 12.42).



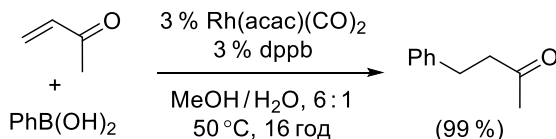
Схема 12.42



### 12.5.8. *S*-Нуклеофіли: боронові кислоти

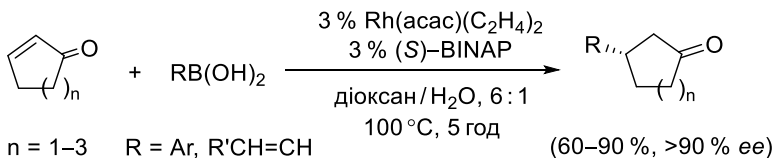
Приєднання боронових кислот до  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук вимагає присутності каталізаторів – комплексів перехідних металів, зокрема, Родію (схема 12.43).

Схема 12.43



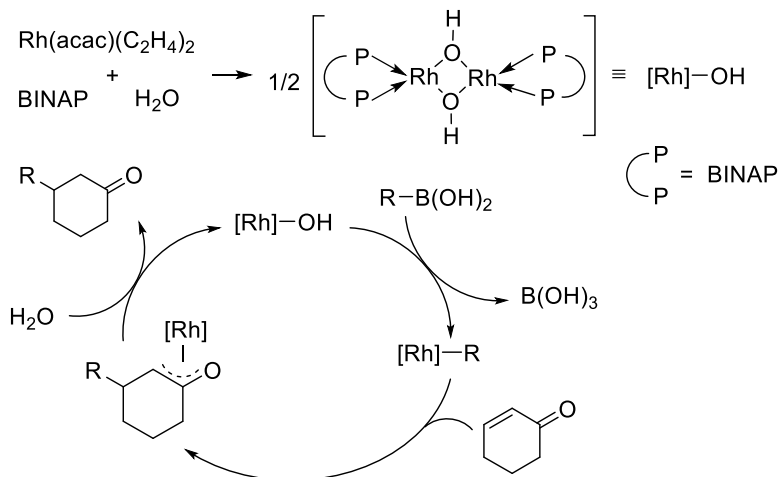
Застосування в цій реакції асиметричних лігандів дає змогу отримати один із можливих енантіомерів (схема 12.44).

Схема 12.44



Механізм каталітичної дії комплексів Родію зображено на схемі 12.45.

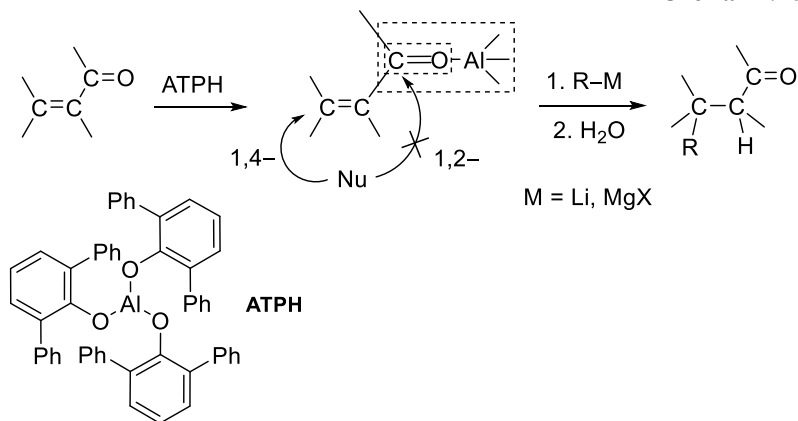
Схема 12.45



### 12.5.9. Використання АТНР в реакції Міхаеля за участю Li- та Mg-органічних сполук як C-нуклеofilів

Одним із побічних процесів при спробах проведення реакції Міхаеля (1,4-приєднання) між  $\alpha,\beta$ -ненасиченими карбонільними сполуками та Li- або Mg-органічними похідними є атака нуклеофільного реагента по атому Карбону карбонільної групи (1,2-приєднання).

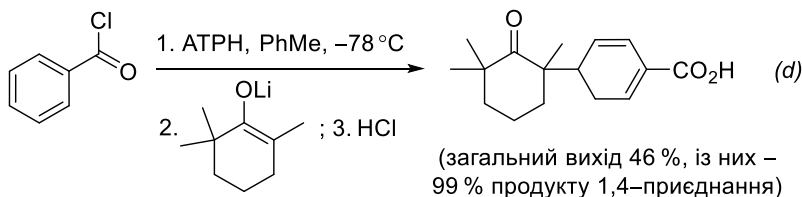
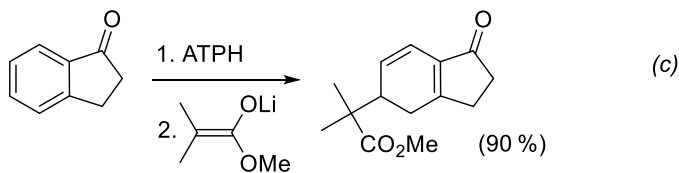
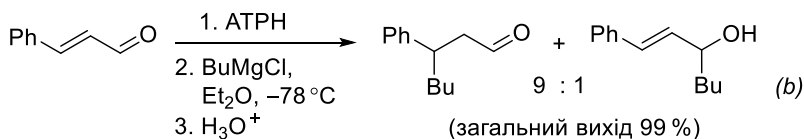
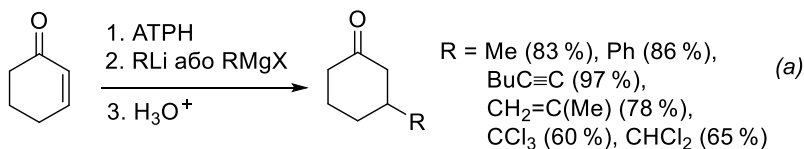
Схема 12.46



У деяких випадках цього можна уникнути додаванням АТРН (трис(2,6-дифенілфенолят) алюмінію, англ. Aluminum tris(2,6-diphenylphenoxyde)): цей просторово утруднений фенолят, координуючись атомом Алюмінію до Оксигену карбонільної групи, практично повністю усуває небажане 1,2-приєднання (схема 12.46).

Цей прийом особливо корисний, якщо акцептор Міхаєля –  $\alpha,\beta$ -ненасичений альдегід (схема 12.47a,b), ацетофенон (схема 12.47c) або хлороангідрид  $\alpha,\beta$ -ненасиченої карбонової кислоти, навіть ароматичної (схема 12.47d); а також, якщо нуклеофільні агенти – алкільнільні похідні або полігалогеноалкілкарбаніони, наприклад,  $\text{CCl}_3^-$ .

Схема 12.47

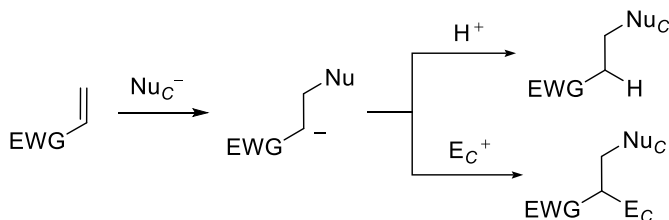


Звичайно, органокупрати і без внесення в реакційну суміш додаткових компонентів дають продукт лише 1,4-приєднання, але, з іншого боку, не всі субстрати достатньо активні для реакцій з купрумоорганічними сполуками; натомість із літєвими енолятами можуть реагувати, наприклад, сполуки, в яких подвійний зв'язок є частиною ароматичної системи (схема 12.48с,d). Також не всі галогеніди можуть утворювати купрат без побічних реакцій, як це відбувається, зокрема, у випадку ацетиленідів (основний побічний процес – карбокупрування) або у випадку полігалогенованих карбаніонів на основі хлороформу чи дихлорометану, які при спробі металювання швидко утворюють карбени.

### 12.5.10. Тандем приєднання – алкілювання

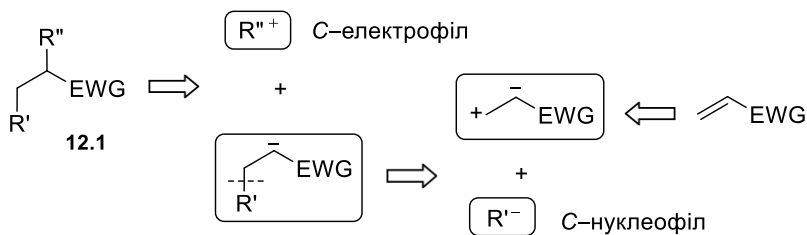
Є багато прикладів проведення приєднання за Міхаелем металорганічних сполук до активованого кратного зв'язку в тандемі з алкілюванням. На першій стадії реакції Міхаеля внаслідок приєднання нуклеофілу утворюється карбаніон; цей активний інтермедіат здатен легко реагувати із електрофілами, присутніми в реакційній суміші, наприклад, алкілгалогенідами, ацилгалогенідами, альдегідами, іншою молекулою акцептора Міхаеля (схема 12.48). Найчастіше для таких реакцій використовують органокупрати.

Схема 12.48

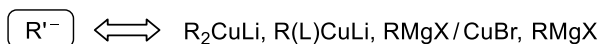


Таким чином, при розробці схем одержання речовин, будова яких відповідає загальній формулі **12.1**, ретросинтетичний аналіз із застосуванням реакції Міхаеля з подальшим алкілюванням або ацилюванням дає наступні вихідні сполуки (схема 12.49).

### Схема 12.49



EWG =  $-\text{COR}$  (  $R = \text{H}, \text{OR}', \text{NR}'_2$  ),  $\text{SO}_2\text{R}, \text{NO}_2$



Ця комбінація реакцій відіграє помітну роль у синтетичній органічній хімії, зокрема, у синтезі молекул природного походження (схема 12.50).

### Схема 12.50

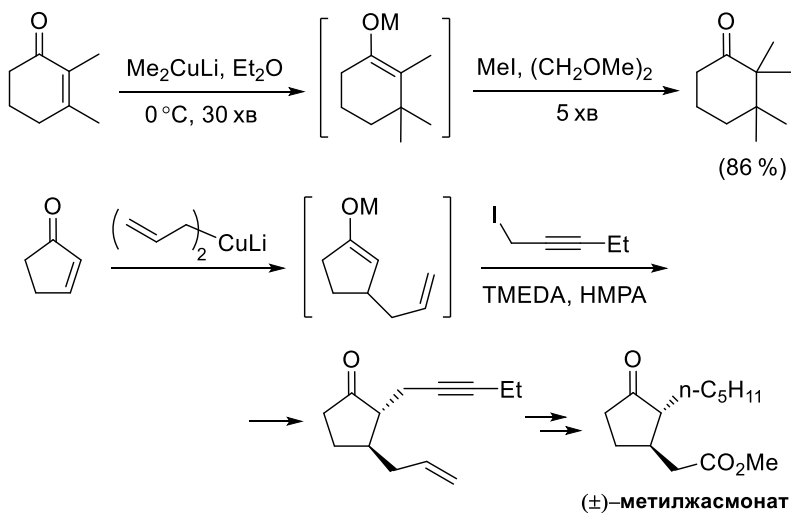
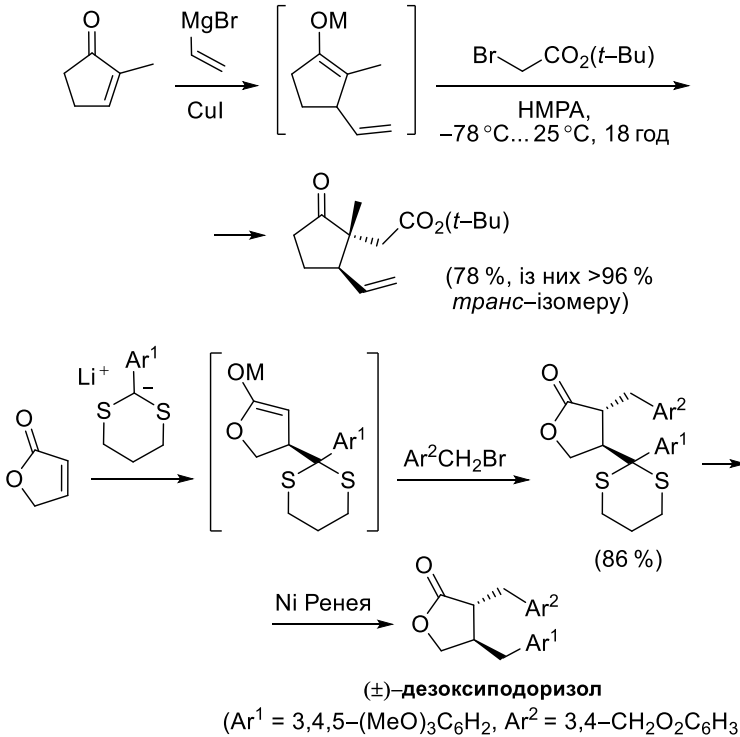


Схема 12.50 (закінчення)

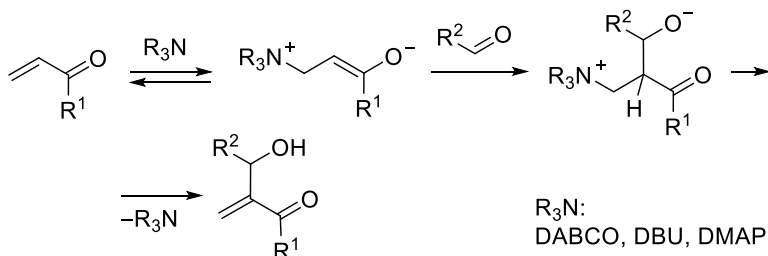


## 12.6. Приєднання за Міхаелем як складова багатостадійних процесів

### 12.6.1. Реакція Бейліса – Гілмана

Реакція Бейліса – Гілмана на перший погляд виглядає дещо незвично: це приєднання альдегідів атомом Карбону карбонільної групи до акцепторів Міхаеля ( $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук) за  $\alpha$ -положенням, що відбувається в присутності третинних амінів. Проте аналіз механізму цього перетворення (схема 12.51) показує, що послідовність приєднання аналогічна наведеній у попередньому підрозділі на схемі 12.48.

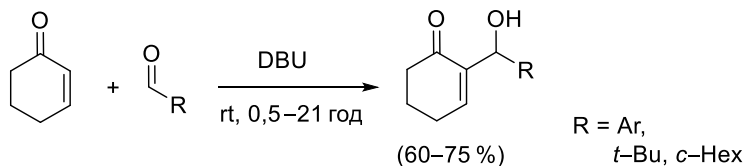
Схема 12.51



На першій стадії відбувається приєднання за Міхаелем третинного аміну як нуклеофілу до активованого кратного зв'язку; після цього утворений цвітер-іон реагує з електрофільною  $C=O$ -групою альдегіду; на останній стадії відбувається елімінування третинного аміну (схема 12.51).

У реакцію Бейліса – Гілмана можуть вступати як ароматичні, так і аліфатичні альдегіди (схема 12.52).

Схема 12.52



Окрім як у "класичних" умовах, цю реакцію можна провести в присутності кислоти Люїса (схема 12.53).

Схема 12.53

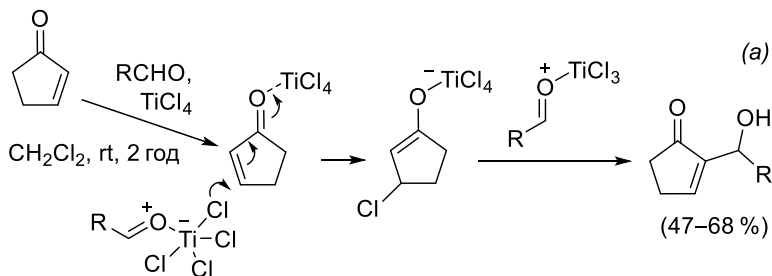
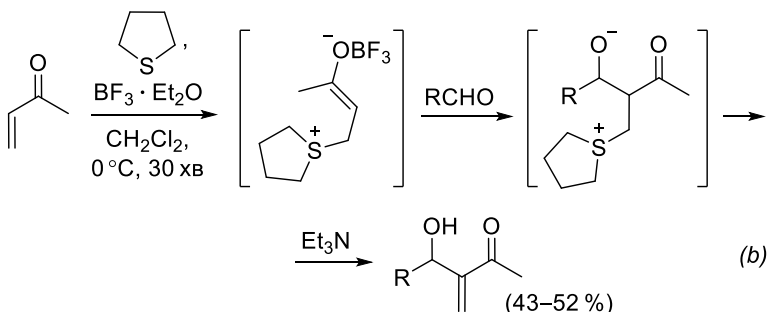


Схема 12.53 (закінчення)

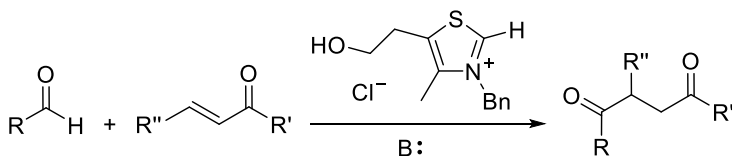


Так, у присутності  $\text{TiCl}_4$  нуклеофільною частинкою є аніон  $\text{Cl}^-$ , а сама кислота Люїса підвищує активність акцептора Міхаеля та альдегіду, що приєднується (схема 12.53a); також можна використати комбінацію тетрагідротіофен –  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (схема 12.53b).

### 12.6.2. Реакція Штеттера

Вихідними сполуками в реакції Штеттера також є акцептор Міхаеля (найчастіше  $\alpha, \beta$ -ненасичений альдегід або кетон) та альдегід, що реагує за атомом Карбону формільної групи, але характер продукту приєднання суттєво відрізняється від продукту реакції Бейліса – Гілмана: в даному випадку утворюються 1,4-дичарбонільні сполуки (схема 12.54).

Схема 12.54

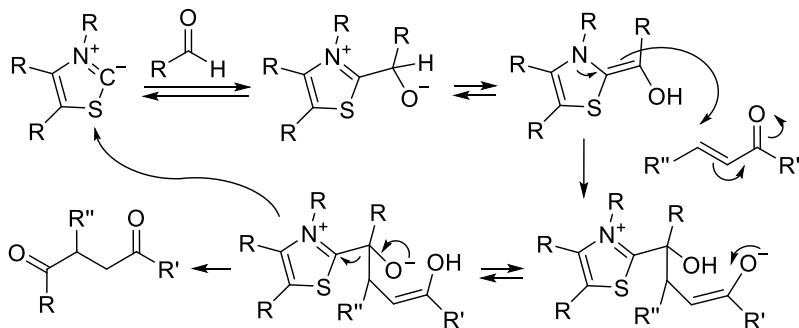


Відбувається це завдяки наявності в реакційній суміші каталітичній кількості солі тiazолію (схема 12.55). Остання у присутності основи депротонується за положенням 2 і вже як нуклеофіл приєднується до атому Карбону альдегідної групи, після чого відбувається міграція протону, що приводить до утворення



електронозбагаченого енолу. Після приєднання цього нуклеофіла за активованим кратним зв'язком відщеплюється гетероциклічний цвіттер-іон (він повертається у сферу реакції) та утворюється цільовий продукт.

Схема 12.55



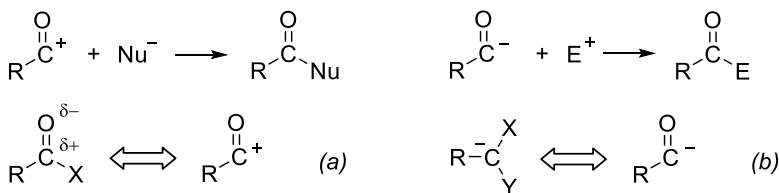
Реакція Штеттера за механізмом перетворення молекули з електрофільними властивостями – альдегіду – на нуклеофільний реагент є аналогом бензоїнової конденсації та ще одним прикладом органокаталізу.

## 13. Сульфур-стабілізовані карбаніони

Похідні карбонових кислот (передусім, хлороангідриди й естери), вочевидь, є еквівалентом додатно зарядженого синтону (схема 13.1a), схильного до взаємодії з різноманітними нуклеофілами. Завдяки своїй електронній будові (наявність неподіленних електронних пар і відсутність вільних орбіталей), атом Оксигену може, окрім  $-I$ -ефекту, виявляти лише  $+M$ -ефект, отже, схильний до стабілізації головним чином позитивного заряду на сусідньому атомі Карбону.

Довгий час для синтону із протилежним зарядом – негативно зарядженого карбонільного фрагменту – майже не знаходилося синтетичних еквівалентів. Але приблизно з 1960-х рр. в препаративній органічній хімії почали часто фігурувати карбаніони, негативний заряд яких було стабілізовано двома електроноакцепторними атомами; після проведення запланованої взаємодії нуклеофільного Карбону таких аніонів із електрофілом відповідні продукти були здатні до гідролізу з утворенням карбонільної функції (схема 13.1b); особливо зручними в цьому плані виявилися похідні Сульфуру.

Схема 13.1



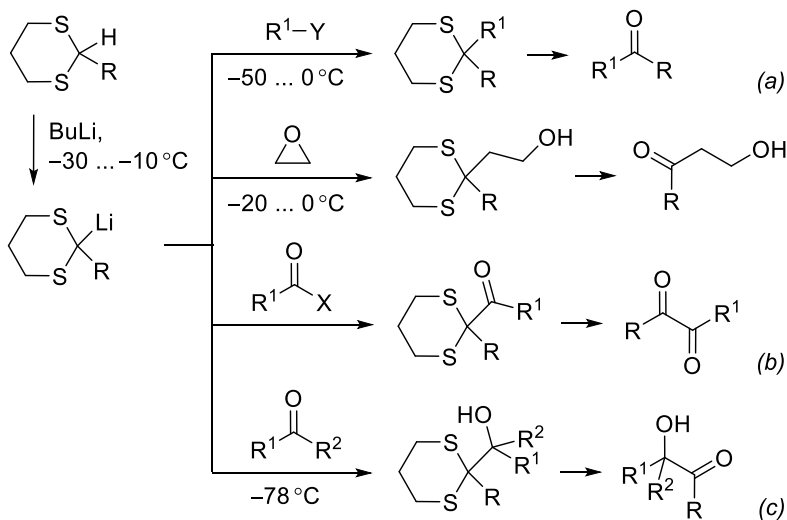
Цей прийом, що називають *оберненням полярності* або *реполяризацією* (нім. – *umpolung*), суттєво розширює синтетичні можливості й нерідко дозволяє значно спростити ретросинтетичні схеми.

### 13.1. 1,3-Дитіани

1,3-Дитіани, які формально належать до класу насичених гетероциклів, фактично є дитіоацетальми. Метиленовий (метиновий) фрагмент даних сполук зазнає депротонування під дією сильних

основ (за низьких температур), що надає можливість здійснити приєднання різноманітних С-електрофілів у форматі алкілювання (схема 13.2a), ацилювання (схема 13.2b), альдольної конденсації (схема 13.2c) тощо. Гідролітичне руйнування 1,3-дитіанового циклу приводить до відповідних кетонів.

Схема 13.2

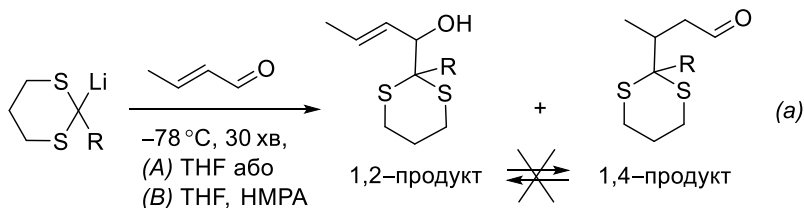


Утворення із 1,3-дитіанів літієвих похідних і їхнє подальше алкілювання вперше було проведено ще у 1960-х роках і зараз відоме під назвою *реакція Кори – Зесбаха*.

Не менш цікавою, хоча й не такою однозначною, є взаємодія літієвих похідних 1,3-дитіанів з акцепторами Міхаеля, адже в даному випадку потрібно враховувати можливість як 1,2-, так і 1,4-приєднання. Селективність і співвідношення продуктів суттєво залежать від умов реакції: чим меншою є сольватуєча здатність середовища, тим кращою – координація катіона Літію за атомом Оксигену карбонільної групи акцептора Міхаеля і, як наслідок, тим більшим буде вміст продукту 1,2-приєднання (схема 13.3a). Також спостерігається така тенденція: еналі, взаємодіючи з 1,3-дитіанами, переважно зазнають 1,2-приєднання (схема 13.3a), хоча випадки неселективного приєднання теж трапляються досить часто; реакцію з енонами, змінюючи умови,

можна провести з препаративними виходами або як 1,2-, або як 1,4-приєднання (схема 13.3b); у той же час естери  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонових кислот приєднують дитіановий  $C$ -нуклеофіл здебільшого за положенням 4 (схема 13.3c).

**Схема 13.3**

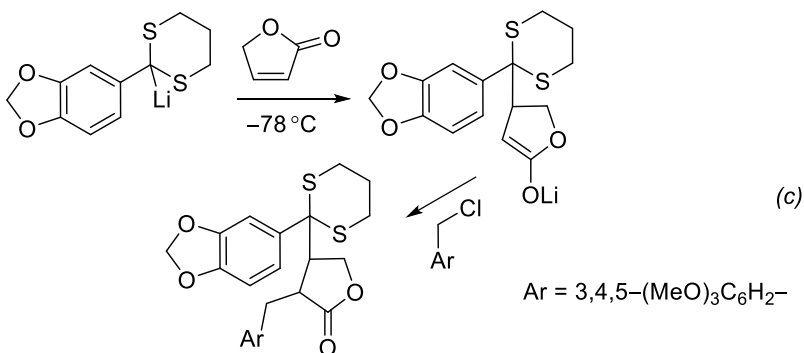
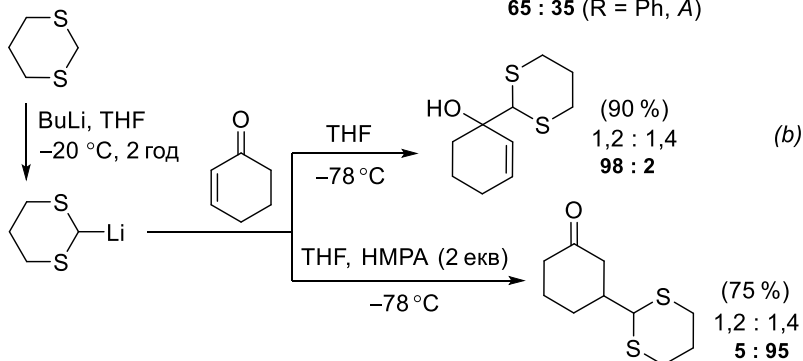


співвідношення  
продуктів 1,2 : 1,4

95 : 5 (R = H, A)

45 : 55 (R = H, B)

65 : 35 (R = Ph, A)

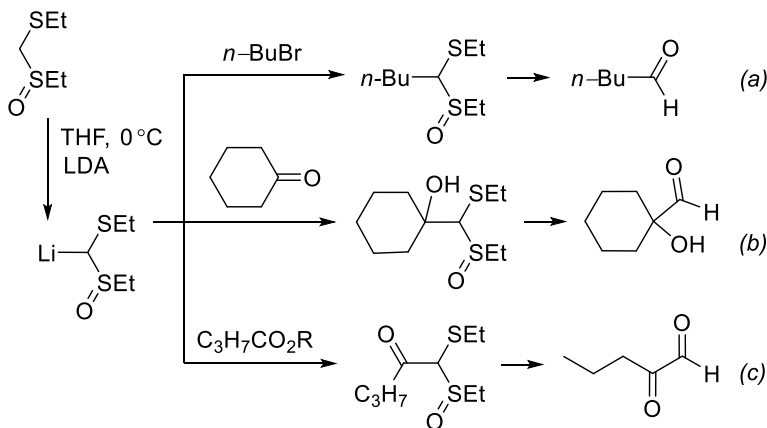


Нагадаємо, що для зняття 1,3-дитіанового захисту частіше використовують солі Меркурію; кислотний гідроліз рідко буває ефективним, оскільки вимагає досить жорстких умов. Ще однією можливістю гідролітичного перетворення 1,3-дитіанового фрагменту на карбонільну групу є попереднє окиснення атома Сульфуру – відповідні продукти гідролізують значно легше.

### 13.2. Монооксиди тіоацеталів

Структура та синтетичні можливості монооксидів тіоацеталів (у найпростішому варіанті – це формально похідні формальдегіду) мають багато спільного зі звичайними тіоацеталами на зразок 1,3-дитіанів. Тим не менш, метиленова ланка монооксидів тіоацеталів має вищу *CH*-кислотність, тому її депротонування відбувається за участю слабших основ (LDA замість BuLi). Ще однією перевагою, як вже було зазначено раніше, є можливість проведення гідролізу тіоацетальної групи монооксидів до карбонільної в досить м'яких умовах: під час нагрівання в розведній кислоті; додаткове окиснення другого атома Сульфуру зробить гідроліз ще легшим. Разом із тим, більша стабільність карбаніону призводить до деякого зниження реакційної здатності.

Схема 13.4

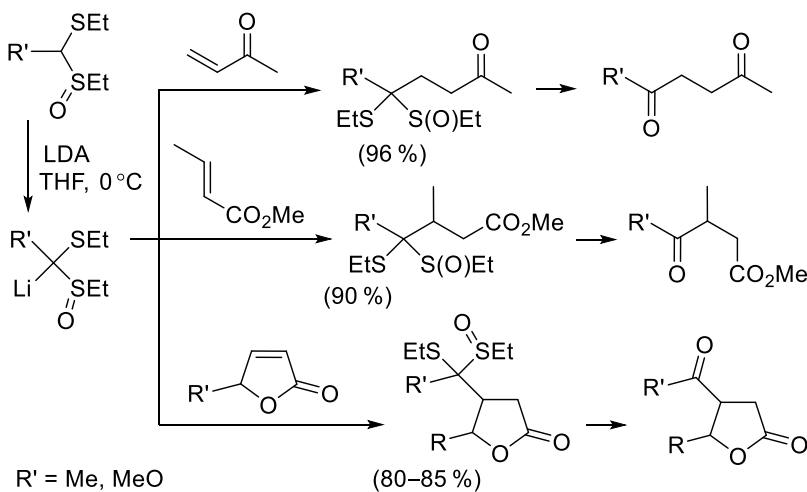


Активності аніонів, утворених із монооксидів тіоацеталів, все ж цілком достатньо для проведення реакцій із більшістю популярних С-електрофілів.

Так, алкілювання (схеми 13.4a), ацилювання (схема 13.4b) та альдольна конденсація (схема 13.4c) за участю літєвої похідної монооксиду тіоацеталю формальдегіду відбуваються аналогічно перетворенням, наведеним вище на схемі 13.2, та є гарним способом одержання різноманітних за будовою альдегідів.

Із високими виходами утворюються продукти 1,4-приєднання до акцепторів Міхаеля літєвих похідних монооксидів тіоацеталей, отриманих на основі оцтового альдегіду або формиатної кислоти (схема 13.5). Селективність у цьому випадку обумовлена насамперед стабільністю карбаніону, внаслідок чого у процесі приєднання до акцептора Міхаеля перевагу має більш термодинамічно стабільний 1,4-продукт.

Схема 13.5



Після гідролізу тіоацетального фрагменту можна добути 1,4-дикарбонільні сполуки з кето- або естерними групами. В останньому випадку особливо сприятливими є м'які умови гідролізу монооксидів тіоацеталів, оскільки це дозволяє уникнути одночасного гідролізу естерних угруповань.

### 13.3. Дитіоацеталі кетенів

Під час побудови синтетичних схем може виникнути необхідність реполяризації не лише фрагменту C=O, але й інших похідних карбонільних сполук, наприклад, енолят-аніонів.

Так, у сполуках із карбонільною групою  $\alpha$ -положення є електронозбагаченим і схильним до реакцій з електрофілами. Проте під час переходу від, наприклад, оцтової кислоти до дитіоацеталю кетену ми матимемо еквівалент електрофільного синтону (рис. 13.1) і, отже, можливість модифікації  $\alpha$ -положення карбонільних сполук шляхом приєднання нуклеофільних частинок. Тут слід уточнити, що еквівалентом зображеного на рис. 13.1 синтону формально є також  $\alpha$ -галогенокетони, але їхня карбонільна група все ж залишається досить сильним електрофілом, тому коло нуклеofilів, здатних до селективної реакції лише за положенням  $\alpha$ , суттєво обмежене.

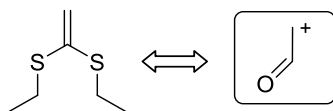
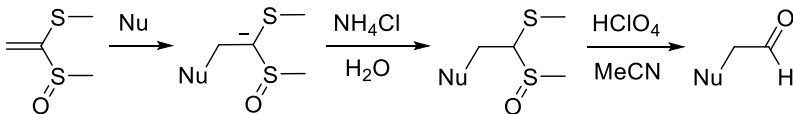


Рис. 13.1

Приєднання нуклеофіла до дитіоацеталю кетену відбувається так, щоб тіоацетальна група могла забезпечити стабілізацію утвореного карбаніону. Частіше для таких перетворень використовують більш зручні з практичної точки зору монооксиди дитіоацеталей кетену (схема 13.6), оскільки оксидний фрагмент суттєво підвищує активність та полегшує подальший гідроліз продуктів приєднання. Отримують ці реагенти (які фактично є акцепторами Міхаеля) шляхом окиснення дитіоацеталей кетену.

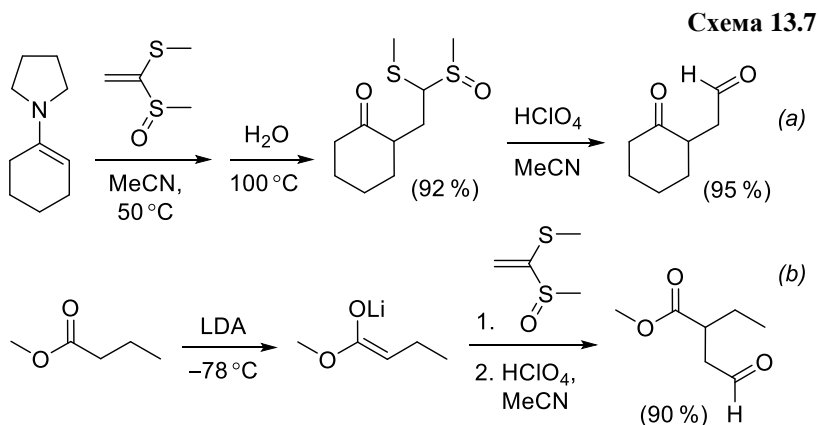
Схема 13.6



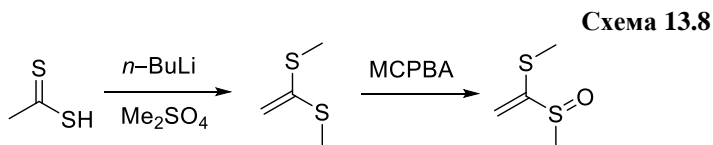
Проміжні продукти приєднання нуклеофілів до монооксидів дитіоацеталів кетенів можна в подальшому прогідролізувати,

отримавши альдегіди, які можна задіяти в реакціях з С-електрофілами, аналогічних наведеним у розділі 13.2.

Взаємодія монооксидів дитіоацеталей кетену з такими С-нуклеофілами як енаміни (схема 13.7a) або літєві еноляти (схема 13.7b) дає можливість (після гідролізу) отримати відповідні 1,4-дикарбонільні похідні.



Синтезувати дитіоацеталі кетенів можна за реакціями олефінування типу Петерсена (див. розділ 17) або з дитіокарбонових кислот та їхніх похідних (схема 13.8).

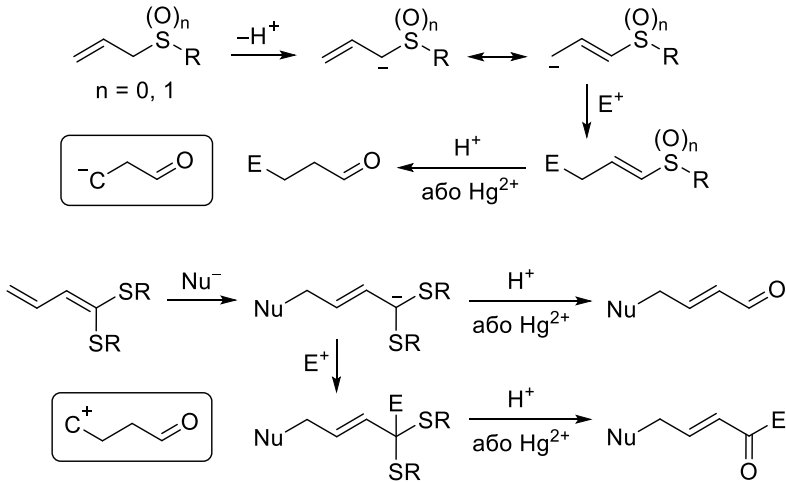


### 13.4. Вінілоги "umpolung"-реагентів

За аналогію із вищевикладеним матеріалом можна розв'язати задачу реполяризації акцептора Міхаеля: спряжений із тіогрупою кратний зв'язок, завдяки делокалізації генерованого заряду, забезпечує наявність у молекулі ще одного нуклеофільного центру в положенні β від активуючої групи (схема 13.9). Так само можна реполяризувати γ-атом Карбону акцептора Міхаеля.



Схема 13.9



Отже, алілсульфіди чи алілсульфоксиди (як вінілоги, відповідно, тіоацеталів і монооксидів тіоацеталів) є еквівалентами синтонів із карбонільною групою й електронозбагаченим атомом Карбону в положенні  $\beta$ , а вінілоги дитіоацеталей кетену – еквівалентами синтонів із карбонільною групою й електрофільним  $\gamma$ -атомом Карбону (схема 13.9).

### 13.5. Тритіоортоформіат

Тритіоортоформіат вирішує задачу реполяризації синтону  $\text{COOH}^+$  (синтетичним еквівалентом якого є  $\text{CO}_2$ ). Окрім тритіоортоформіату, забезпечити зображений на рис. 13.2 синтон може також ціанід-аніон, але в реакціях з різноманітними C-електрофілами сульфуровмісна сполука іноді виявляє більшу селективність.

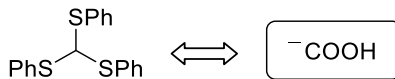
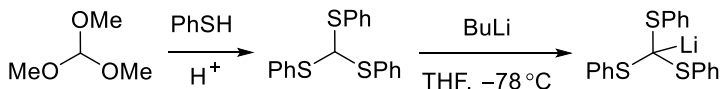


Рис. 13.2

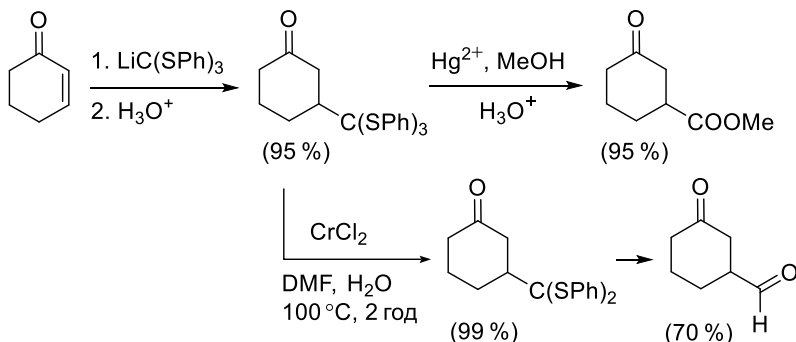
Синтезувати, наприклад, трифенілтіоортоформіат (одну з найбільш застосовуваних сполук цього класу) можна обробкою ортоформіату тіофенолом у кислому середовищі, а його депротонування відбувається під дією бутиллітію (схема 13.10).

**Схема 13.10**



З акцепторами Міхаеля літєва похідна тритіоортоформіату реагує за схемою 1,4-приєднання (схема 13.11) з утворенням відповідних тритіоортоестерів, що є досить стабільними сполуками і можуть вилучатися з високим виходом.

**Схема 13.11**



В подальшому тритіоортоестери можуть перетворюватися або на похідні карбонових кислот (естери), або на альдегіди через стадію відновлення до тіоацеталів (схема 13.11).

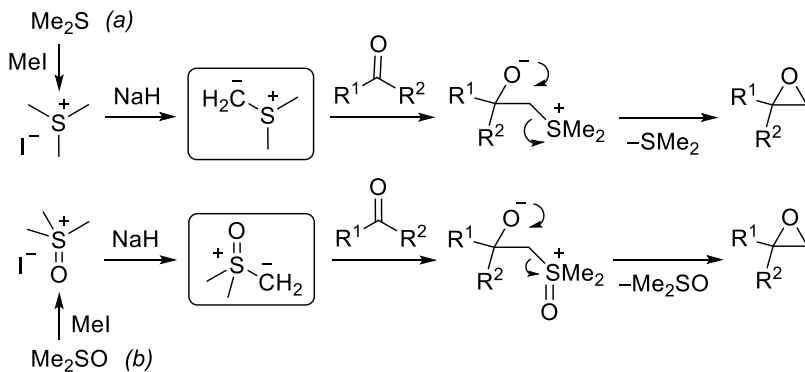
## 13.6. Іліди Сульфуру

### 13.6.1. Реакція Корі – Чайковського

Класичним прикладом використання ілідів Сульфуру в органічному синтезі є відкрита в 1962 р. реакція Корі – Чайковського. У цій реакції можна застосовувати іліди як на основі тіоестеру

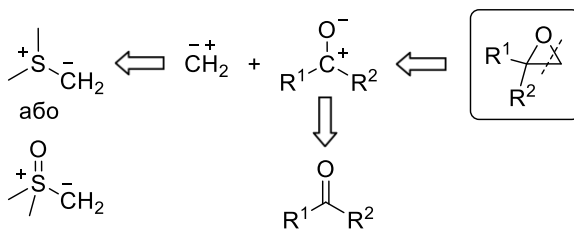
(схема 13.12a), так і на основі сульфоксиду (схема 13.12b); порядок стадій – алкілювання, депротонування метильної групи, альдольна конденсація з карбонільною сполукою і, нарешті, замикання оксиранового циклу – збігається в обох випадках (схема 13.12).

Схема 13.12



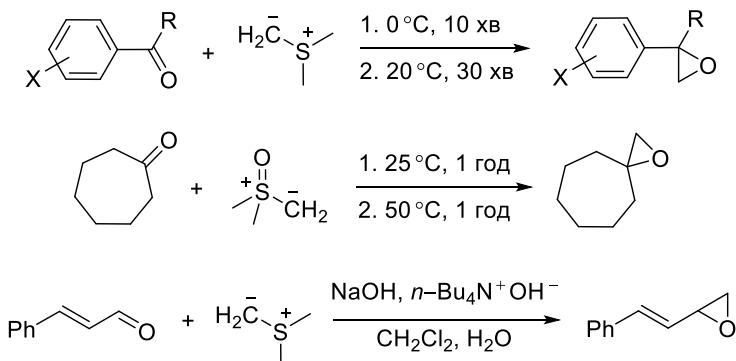
Отже, реакція Корі – Чайковського є надійним інструментом синтезу, головним чином, моно- та *гем*-дизаміщених оксиранів із простих і доступних реагентів, як це зображено на ретросинтетичній схемі 13.13.

Схема 13.13



Хорошими карбонільними компонентами для реакції Корі – Чайковського є ароматичні альдегіди, аліфатичні (зокрема циклічні) та жирноароматичні кетони; у випадку  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук реакція може мати характер 1,2- або 1,4-приєднання (схема 13.14).

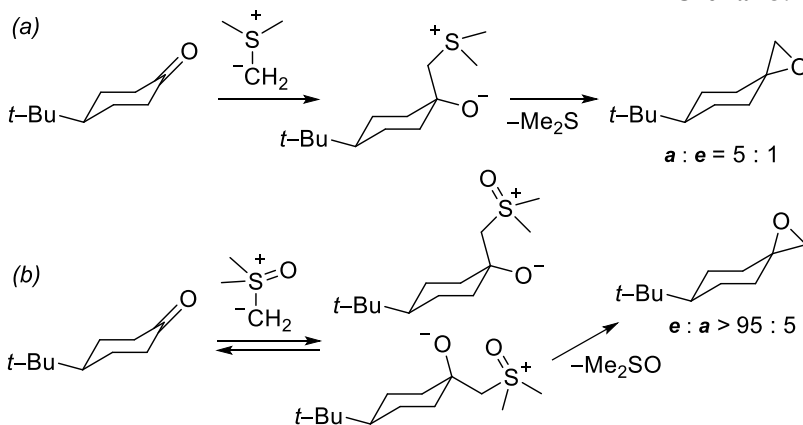
Схема 13.14



### 13.6.2. Термодинамічний / кінетичний контроль

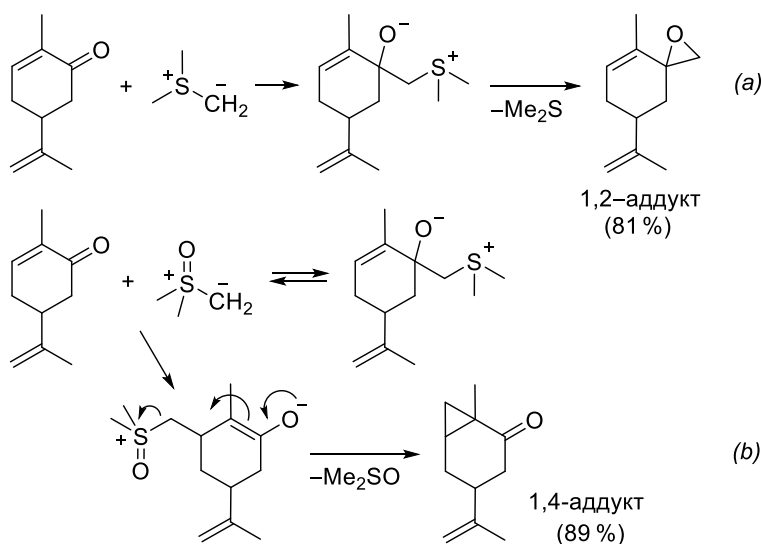
При проведенні реакції Корі – Чайковського за участю 4-*tert*-бутилциклогексанону метиленова ланка новоформованого епоксидного фрагменту може зайняти або аксіальне, або екваторіальне положення; співвідношення даних стереоізомерів досить передбачувано диктується умовами кінетичного або термодинамічного контролю (схема 13.15).

Схема 13.15



Початкова атака нуклеофільним центром іліду відбувається за аксіальним положенням, оскільки екваторіальна атака стерично ускладнена сусідніми аксіальними атомами. В умовах кінетичного контролю відразу після приєднання іліду відбувається циклізація, отже, метиленова ланка оксиранового фрагменту буде знаходитися в аксіальному положенні (схема 13.15a). В умовах термодинамічного контролю, коли встановлюється рівновага між кінетичним продуктом приєднання й більш енергетично вигідним ізомером, де залишок іліду займає екваторіальне положення, з досить високою селективністю утворюється спіросистема, у якій метиленова група епоксиду – екваторіальна (схема 13.15b). Також слід взяти до уваги, що при одержанні кінетичного продукту реакції Корі – Чайковського краще використувати ілід на основі диметилсульфіду, як більш активний і жорсткий нуклеофіл, а для утворення термодинамічного продукту оптимальним є ілід, згенерований із диметилсульfoxиду.

Схема 13.16



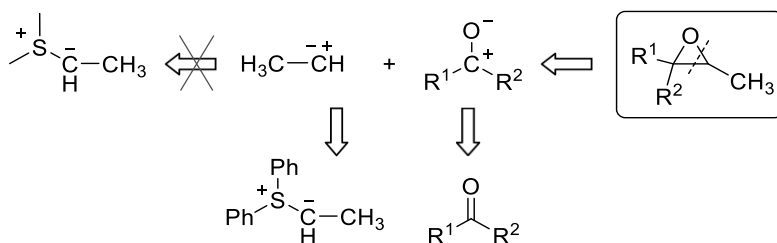
Кінетичний і термодинамічний продукти відрізняються й у випадку проведення реакції Корі – Чайковського за участю

акцепторів Міхаеля. Так, приєднання до карбону в умовах кінетичного контролю іліду, утвореного із диметилсульфіду, відбувається за положенням 2 і дає змогу отримати спіропохідну оксирану (схема 13.16a). Проте в умовах термодинамічного контролю, з ілідом на основі диметилсульфоксиду, рівновага зміщується в бік утворення більш енергетично вигідного продукту приєднання за положенням 4, отже, наслідком реакції є циклопропанування кратного зв'язку C=C  $\alpha,\beta$ -ненасиченого циклічного кетону (схема 13.16b).

### 13.6.3. Заміщені іліди

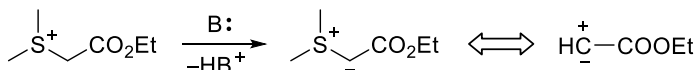
У попередніх підрозділах розглядалась реакція Корі – Чайковського за участю ілідів, отриманих із триметилтіонієвих солей, які для утворення тричленних циклів постачали метиленовий фрагмент без замісників. Під час переходу до похідних більш складної будови постає проблема селективного депротонування: вочевидь, передбачити напрям депротонування триалкілтіонію із різними замісниками і, отже, будову продукту, важко. Ці складнощі легко подолати, якщо у складі третинної тіонієвої солі лише один замісник має рухливі  $\alpha$ -протони; одними із найбільш вживаних реагентів такого типу є сполуки на основі дифенілсульфіду (схема 13.17).

Схема 13.17



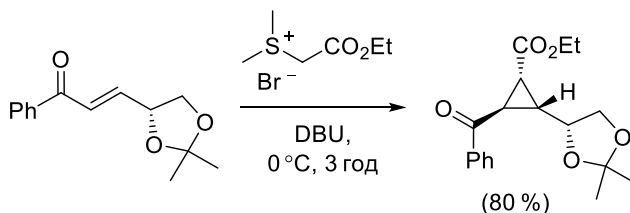
Інший варіант, що забезпечує достатню для препаративної мети селективність, пов'язаний із похідними тіоцтової кислоти (схема 13.18). Завдяки високій СН-кислотності депротонування відповідних тіонієвих похідних може проходити під час дії відносно слабких основ (DBU).

Схема 13.18



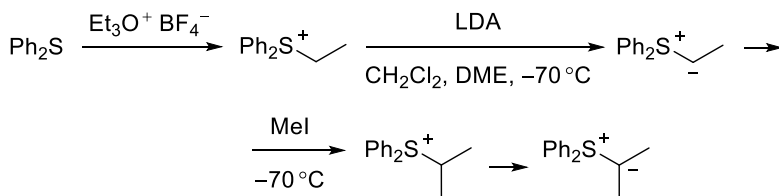
Перетворення за участю діалкілсульфураниліденацетатів відбуваються звичайним для ілідів чином та, натепер, також досліджені досить повно. Вкажемо лише, що взаємодія таких стабілізованих і малореакційноздатних ілідів із акцепторами Міхаеля проходить переважно як 1,4-приєднання (схема 13.19) з утворенням продукту термодинамічного контролю.

Схема 13.19



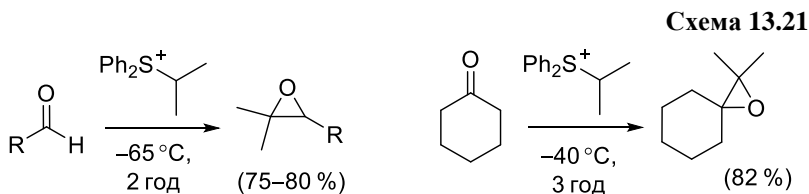
Для *S*-алкілювання дифенілсульфіду потрібні сильні електрофільні агенти і, здавалося б, це обмежує коло замісників, які можуть бути введені в оксирановий фрагмент таким чином. Але не слід забувати, що іліди легко взаємодіють із різноманітними алкілгалогенідами, даючи продукти *S*-алкілювання; отже, варіювати алкільні замісники можна уже на стадії сформованого іліду.

Схема 13.20

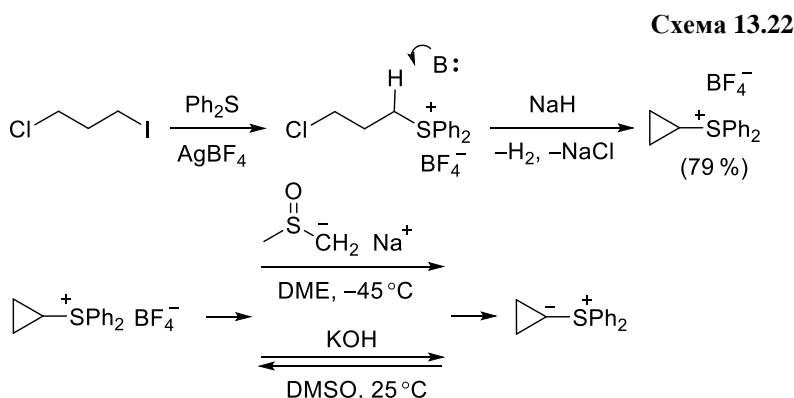


Так, після утворення реагенту з етиліденовим фрагментом (схема 13.20), останній (шляхом метилювання з подальшим депротонуванням) можна перетворити на ізопропіліденовий зали-

шок, який у реакції Корі – Чайковського утворює *гем*-диметильні похідні оксирану. Деякі приклади таких перетворень наведено на схемі 13.21.



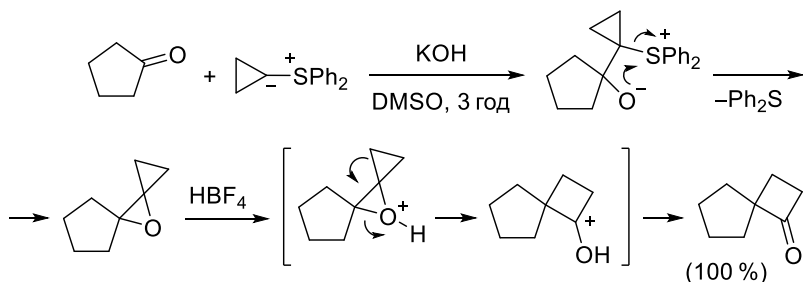
Алкілювання дифенілсульфіду 1-йодо-3-хлоропропаном відбувається у дві стадії: спочатку в присутності  $\text{Ag}^+$  з відхідною групою  $\text{I}^-$ , а потім – під час дії сильної основи, яка спричинює депротонування й одночасне внутрішньомолекулярне алкілювання проміжного іліду з утворенням циклопропільного фрагмента (схема 13.22). Повне перетворення такої сполуки на циклопропіліден відбувається лише під дією сильних основ (на схемі 13.22 – натрійорганічна похідна на основі диметилсульфоксиду), але й в присутності луку утворюється рівноважна кількість іліду, достатня для подальших перетворень.



Реагуючи з циклічним кетоном, циклопропільний ілід утворює напружену спіротрициклічну систему, оксаспіропентанова частина якої в кислому середовищі швидко перегрупується в циклобутанон (схема 13.23); це перетворення відбувається практично з кількісним виходом.



Схема 13.20

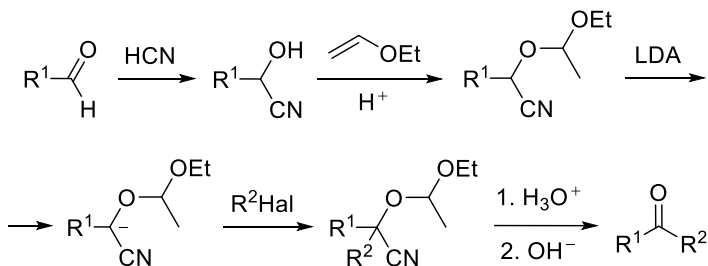


### 13.7. Похідні ціаногідринів – "umpolung"-реагенти

Для реполяризації нуклеофільного атома Карбону групи C=O альдегіди, окрім сульфуровмісних похідних, можна перетворити на ціаногідрини. Електроноакцепторні властивості нітрильної групи сприяють стабілізації негативного заряду, що значно полегшує відщеплення протону під дією сильних основ (у вихідному альдегіді даний протон належав формільній групі).

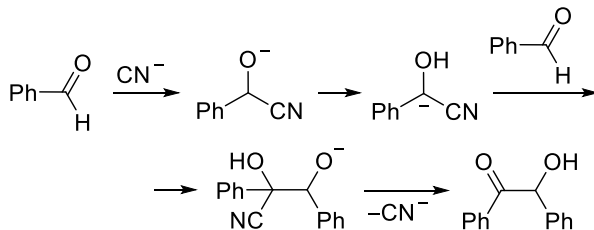
У загальному вигляді аніони ціаногідринів можуть реагувати з електрофільними субстратами, які містять рухливі галогени, даючи після гідролізу різноманітні за будовою кетони (схема 13.24). Для успішного використання ціаногідринів як "umpolung"-реагентів, вочевидь, бажаним є попередній захист групи OH, наприклад, ацетальний із використанням винілетилового етеру (схема 13.24).

Схема 13.24



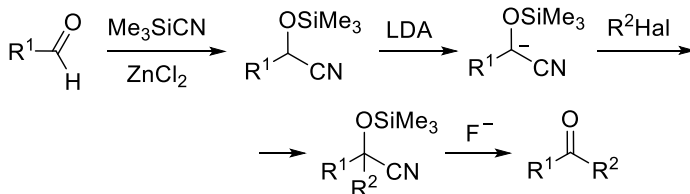
Класичними прикладами реакцій за участю реполяризованих альдегідів є бензоїнова конденсація, яка відбувається через стадію утворення ціаногідринів (схема 13.25, див також вище розділ 11.1), і реакція Штеттера (див. вище розділ 12.6.2).

**Схема 13.25**

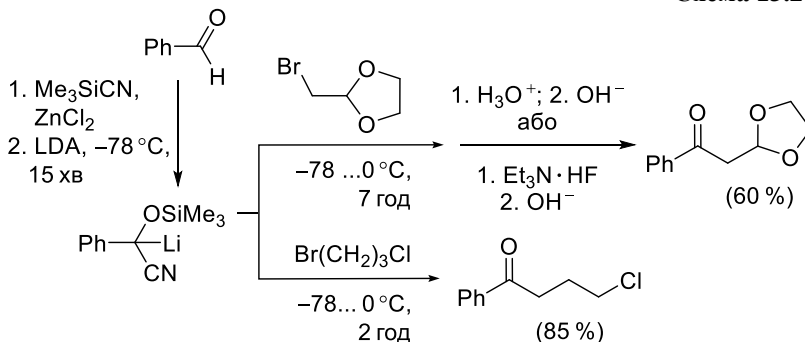


Окрім як дією HCN, альдегіди можуть перетворюватися на ціаногідрини за допомогою триметилсиліліціаніду: так відразу утворюються *O*-силільовані похідні ціаногідринів, що не потребують для депротонування додаткового захисту (схема 13.26).

**Схема 13.26**

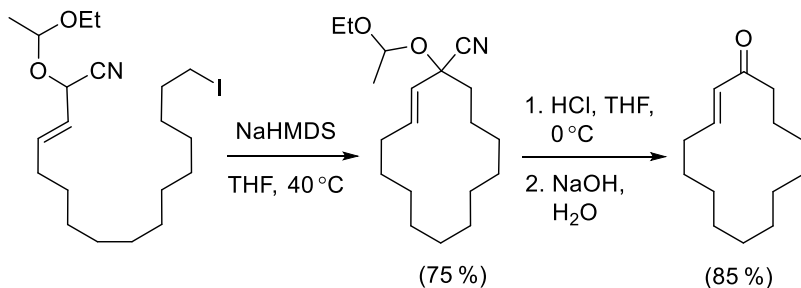


**Схема 13.27**



Зараз уже відомо багато різнопланових реакцій за участю похідних ціаногідринів, включаючи одержання кетонів із активними функціональними групами (схема 13.27), а також синтез макроциклічних енонів (схема 13.28).

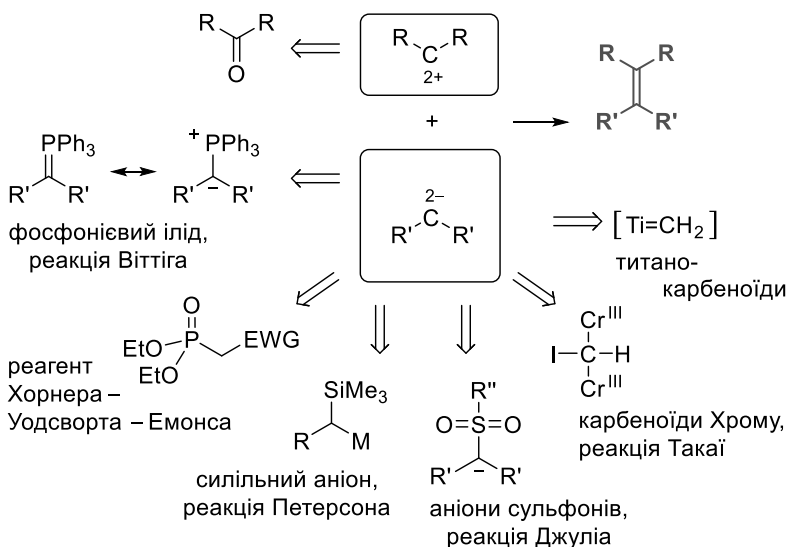
**Схема 13.28**



## 14. Олефінування кетонів

Карбонільні сполуки – альдегіди й кетони – можна розглядати як синтетичні еквіваленти двозарядних електрофільних синтонів. Отже, взаємодіючи з C-нуклеофілами, що відповідають синтону з подвійним негативним зарядом на атомі Карбону, альдегіди та кетони перетворюються на олефіни (схема 14.1).

Схема 14.1



Формально олефінуванням кетонів (альдегідів) можна вважати їхню взаємодію з реактивами Гриньяра або альдольну реакцію з подальшою дегідратацією (останнє перетворення відоме також як кротонова конденсація), які були розглянуті в попередніх розділах. Проте натепер, говорячи про олефінування кетонів, мають на увазі передусім їхню взаємодію з ілідами Фосфору й іншими C-нуклеофілами аналогічної будови (схема 14.1). Багато таких перетворень відіграють важливу роль у сучасній препаративній органічній хімії та досліджені на широкому колі реагентів.

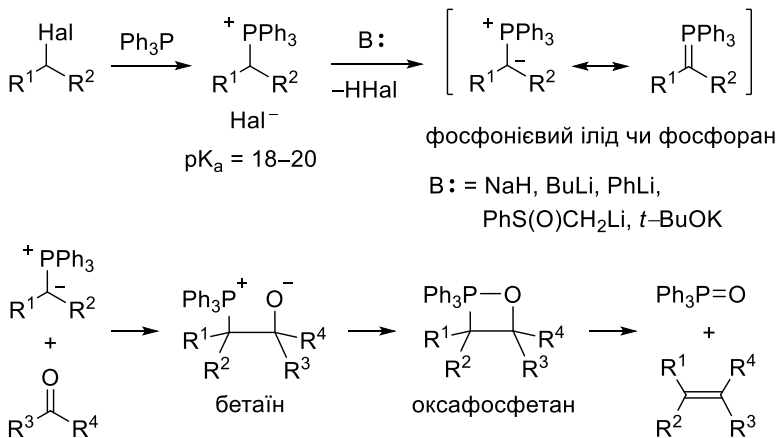
## 14.1. Реакція Віттіга

### 14.1.1. Реакція Віттіга: механізм

Одними з найбільш застосованих ілідів для олефінування карбонільних сполук є фосфонієві похідні. Відкрите в 1954 р. олефінування за Віттігом може проводитися на досить широкому колі субстратів. Обмеження стосуються здебільшого вторинних алкілгалогенідів та тозилатів: на їхній основі досить важко утворити іліди, тому використовують ці похідні нечасто.

Для утворення іліду з алкілгалогеніду останній вводять у реакцію алкілювання з трифенілфосфіном, що, з огляду на високу нуклеофільність атому Фосфору, нечасто викликає які-небудь труднощі. Утворення іліду з четвертинної фосфонієвої солі відбувається під дією порівняно сильних основ: алкоголятів, літійорганічних сполук, гідриду натрію тощо (схема 14.2). Ключовою стадією реакції Віттіга є утворення зв'язку C–C між ілідом і карбонільною сполукою; на цій стадії визначається також конфігурація кратного зв'язку майбутнього олефіну. Бетаїновий інтермедіат досить швидко циклізується в оксафосфетан (інколи утворення C–C- та P–O-зв'язку відбувається практично одночасно), який так само швидко розпадається на трифенілфосфіноксид та цільовий олефін (схема 14.2).

Схема 14.2

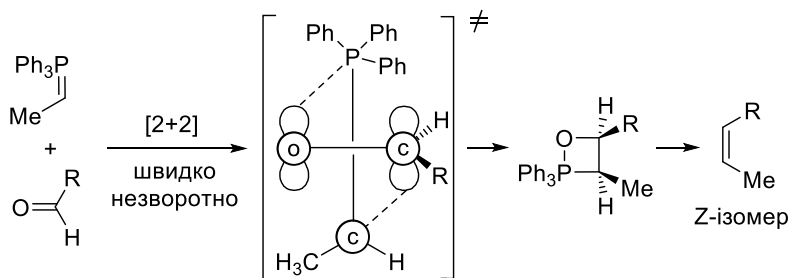


Цікавим аспектом реакції Віттіга (на якому не наголошено в більшості джерел) є інтенсивне, переважно криваво-червоне забарвлення іліду у формі карбаніону, особливо виразне на тлі зазвичай безбарвних продуктів реакції – алкенів та фосфіноксидів. Отже, у більшості випадків можна легко контролювати проходження реакції Віттіга; звісно, якщо зміна кольору при переході від алкілгалогеніду до іліду і, нарешті, до цільового олефіну не маскується забарвленням вихідних сполук.

#### 14.1.2. Конфігурація продукту реакції Віттіга

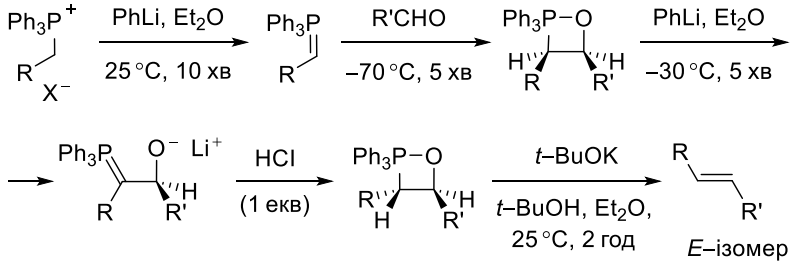
Вважається, що взаємодія нестабілізованих ілідів з кетонами чи альдегідами відбувається як [2+2]-циклоприєднання, швидко та незворотно, а перехідний стан має будову, зображену на схемі 14.3, що і визначає *Z*-конфігурацію продукту. Це є однією із причин популярності реакції Віттіга, оскільки інші синтетичні підходи здебільшого ведуть до утворення сполук із *E*-конфігурацією зв'язку C=C.

Схема 14.3



Для зміни конфігурації олефіну, одержаного з нестабілізованого іліду, можна застосувати модифікацію Шлесера (схема 14.4): утворений за низьких температур оксафосфетан розмикається внаслідок депротонування з утворенням плоского іліду Фосфору, під час подальшого обережного підкислення та поновлення оксафосфетанового циклу є змога утворити менш стерично ускладнений і більш термодинамічно вигідний *E*-ізомер.

Схема 14.4



Продуктом реакції Віттіга за участю стабілізованих ілідів (тобто таких, де негативний заряд на атомі Карбону делокалізований за участю сусідньої електронаакцепторної групи, рис. 14.1) буде переважно *E*-ізомер олефіну.

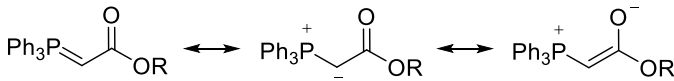
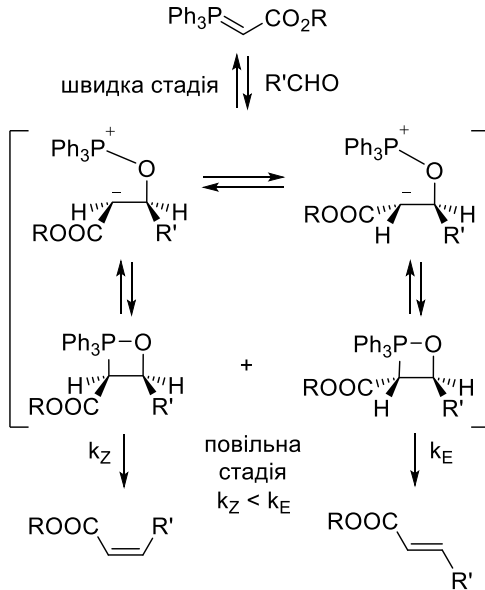


Рис. 14.1

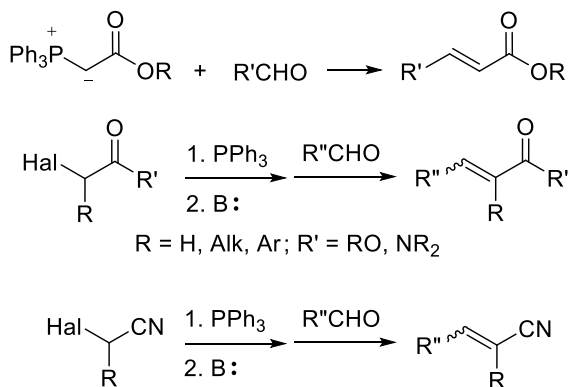
Схема 14.5



Це можна пояснити так: сполучення іліду й альдегіду відбувається на першій стадії швидко, за донорно-акцепторним механізмом з утворенням одинарного зв'язку С–С; а ось стадія відщеплення трифенілфосфіноксиду є порівняно повільною, тому встигає встановитися рівновага між двома ізомерними оксафосфетанами (схема 14.5), із яких більш стерично й енергетично вигідним є стереоізомер, що утворить олефін з *E*-конфігурацією.

Непогану стереоселективність виявляють іліди без додаткового замісника в  $\alpha$ -положенні – у цьому випадку можна добути практично чистий *E*-ізомер; у реакції ж Віттіга  $\alpha,\alpha$ -дизаміщених ілідів часто утворюється суміш продуктів (схема 14.6).

Схема 14.6



Також варто зазначити, що можливість додаткової координації полярних груп інтермедіатів може змінювати стереоселективність реакції.

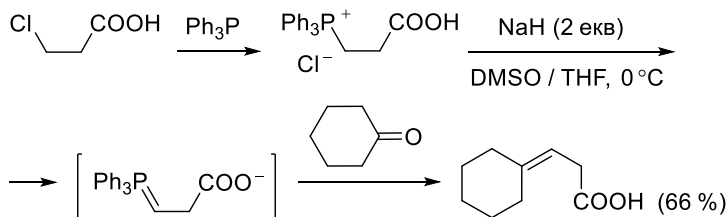
### 14.1.3. Реакція Віттіга за участю специфічних функціоналізованих ілідів

Існує досить різноманітний набір активних функціональних груп, які не перешкоджають утворенню ілідного фрагменту та проведенню за його участю реакції Віттіга, що є дуже сприятливим із погляду синтетичних можливостей цього перетворення.



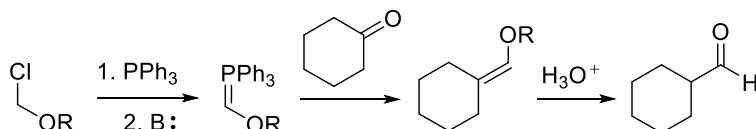
Так, ілід можна добути на основі  $\beta$ -хлоропропіонової кислоти; звичайно, в іліді карбоксильна група міститься у формі аніону. Взаємодія таких реагентів із кетонами – досить продуктивний спосіб синтезу  $\beta,\gamma$ -ненасичених карбонових кислот (схема 14.7). Такі сполуки є важкодоступними, оскільки спроби їхнього одержання в умовах більш жорстких, ніж реакція Віттіга, часто супроводжуються перегрупуванням  $\beta,\gamma$ -ненасиченого ізомеру в більш стабільну  $\alpha,\beta$ -ненасичену похідну, де кратний зв'язок спряжений із карбонільною групою.

Схема 14.7



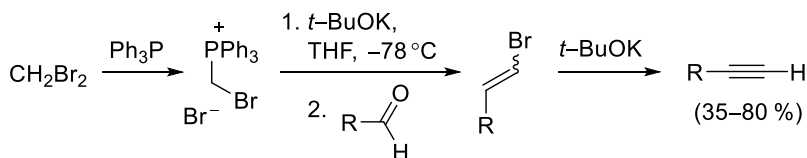
Із використанням іліду, що утворюється з хлорометилового етеру, кетон можна перетворити на  $C_1$ -гомологічний йому альдегід (схема 14.8).

Схема 14.8



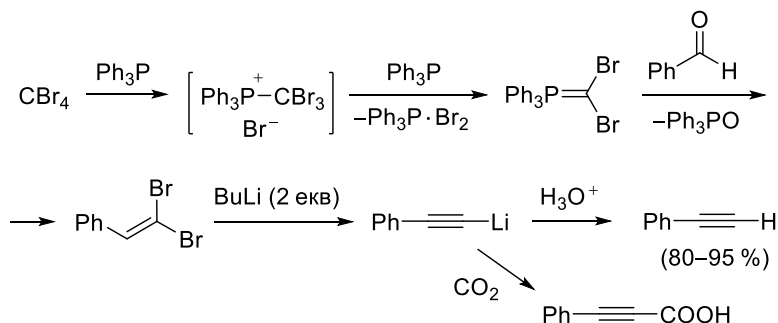
Реакція Віттіга за участю іліду на основі дибромометану й альдегіду (схема 14.9) дає вінілброміди, що можуть перетворюватися на термінальні ацетилени; вихід цільового продукту суттєво залежить від характеру карбонільної сполуки.

Схема 14.9



Більш складною варіацією застосування реакції Віттіга для одержання заміщених ацетиленів є *реакція Копі – Фукса* (один із найстаріших методів одержання ацетиленів на основі ілідів), яка ґрунтується на використанні тетрабромометану. У цьому випадку утворення іліду відбувається внаслідок відходу від атома Карбону формального синтону  $\text{Br}^+$  у формі  $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{Br}_2$  (а не через депротонування, як у базовому варіанті реакції Віттіга). Після конденсації іліду з ароматичним альдегідом та відщеплення трифенілфосфіноксиду утворюється сполука з дибромометиліденовим залишком, яка реагує із двома еквівалентами бутиллітію, зазнаючи дегідробромовання та перетворюючись на ацетиленід літію. Останній може взаємодіяти з різноманітними електрофілами, даючи термінальні ацетилени (в протонному середовищі), пропаргілові кислоти (внаслідок приєднання  $\text{CO}_2$ ) тощо (схема 14.10).

Схема 14.10

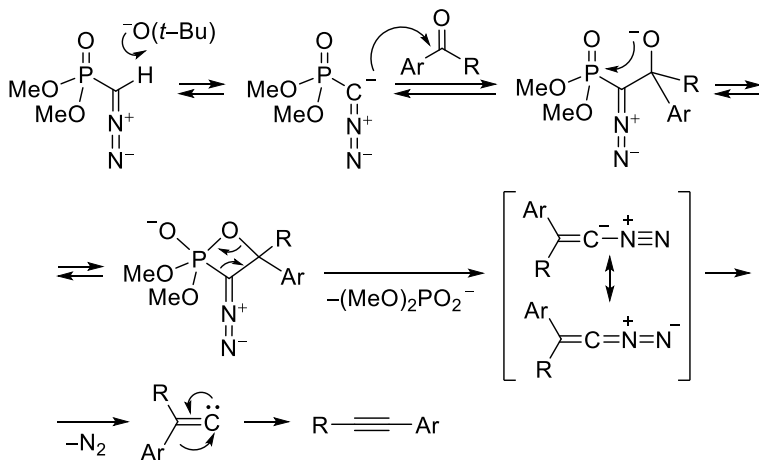


Попередні два методи синтезу ацетиленів з використанням ілідів Фосфору мають суттєві обмеження за функціональними групами, тому зараз часто застосовують ряд модифікацій, які дозволяють провести подібні перетворення в м'яких умовах на більш широкому колі карбонільних субстратів.

Діазофосфонати можуть бути вихідними речовинами для *реакції Сейферта – Гілберта* (схема 14.11). Ця реакція – оригінальний спосіб перетворення кетонів на дизаміщені ацетилени: після кількох стадій, аналогічних реакції Віттіга, відбувається відщеплення молекули азоту, внаслідок чого утворюється

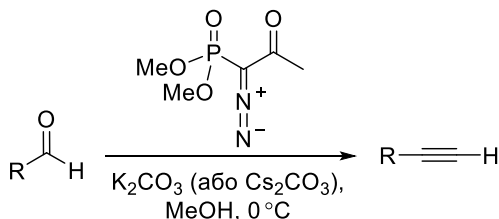
карбеніоїд, що зазнає швидкого перегрупування з міграцією одного із замісників. За тих же умов альдегіди ( $R = H$  на схемі 14.11) утворюють термінальні ацетилени.

Схема 14.11



Недоліком первинної версії реакції Сейфєрта – Гїлберта є низька стабільність фосфоровмісного реагенту й необхідність використання порівняно сильної основи. Для перетворення альдегідів на термінальні ацетилени в більш м'яких умовах слугує модифікація Охїри – Бєстмана: у цьому випадку необхідний діазофосфонат генерується *in situ* із диметил-1-діазо-(2-оксипропіл)-фосфонату (схема 14.12).

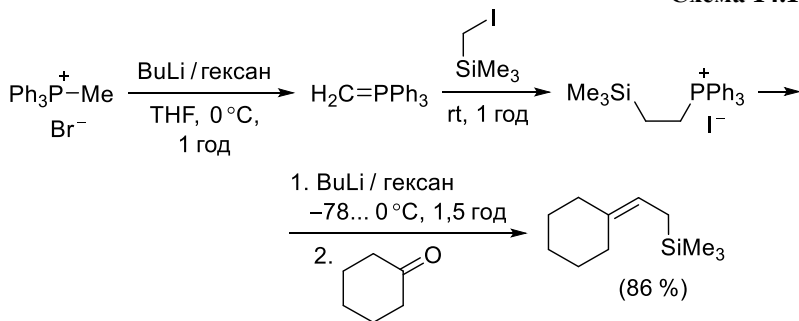
Схема 14.12



За допомогою реакції Вітїга можна синтезувати різноманітні алїлсилани – затребувані в органічному синтезі активні похідні (див. реакцію Сакураї, розділ 9.8). Для створення ілїду з силіль-

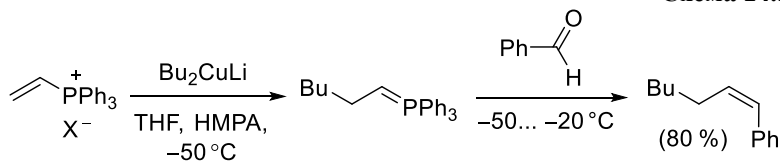
ним залишком застосовують алкілювання метиліденового фрагменту найпростішого іліду на основі трифенілфосфіну (галогенометил)силаном (схема 14.13). Реагуючи з утвореним ілідом, кетон чи альдегід (*C*-електрофіл) і перетворюється на алілсилан (*C*-нуклеофіл); коло карбонільних сполук, придатних для здійснення цього перетворення, є досить широким, як і різноманітність одержаних таким чином алілсиланів.

Схема 14.13



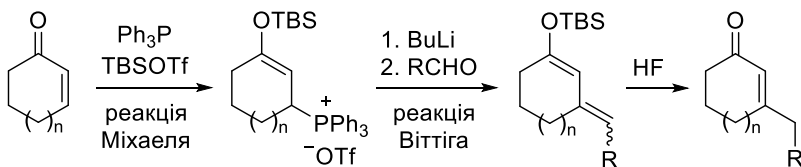
Заміщені іліди можна синтезувати на основі вінілфосфонієвих солей: під час дії на такі похідні металорганічних сполук відбувається приєднання нуклеофільного аліфатичного залишку за активованим зв'язком  $\text{C}=\text{C}$ ; отриманий у такий спосіб ілід у подальшому звичайним чином вступає в реакцію Віттіга (схема 14.14).

Схема 14.14



Ще одним альтернативним способом генерування функціоналізованих ілідів у процесі реакції є приєднання за Міхаєлем фосфінів до  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонільних сполук. Формальний результат реакції Віттіга за участю таких похідних – відновлювальне приєднання альдегіду за положенням  $\beta$  акцептору Міхаєля (схема 14.15).

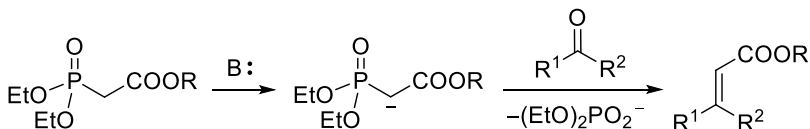
Схема 14.15



## 14.2. Реакція Хорнера – Уодсворта – Емонса

У реакції Хорнера – Уодсворта – Емонса для олефінування альдегідів та кетонів застосовують алкілфосфонати з активованою електроноакцепторним замісником метиленою ланкою. Такі похідні мають високу  $\text{C-H}$ -кислотність і депротонуються навіть під дією основ помірної сили, утворюючи стабілізований карбаніон, що легко реагує з карбонільними сполуками (схема 14.16).

Схема 14.16



$\text{B:} = \text{NaN}, \text{Et}_3\text{N}, \text{K}_2\text{CO}_3$ , тощо

Необхідні для такого перетворення алкілфосфонати з естерною, нітрильною чи сульфогрупою синтезувати досить легко – за реакцією Арбузова (взаємодія відповідних  $\alpha$ -галогенопохідних з триалкілфосфітами). В аналогічних умовах галогенкетони вступають у реакцію Перкова, що відбувається через атаку атому Фосфору за атомом Оксигену карбонільної сполуки. Тому синтез  $\beta$ -кетопохідних фосфонатів ґрунтується на ацилюванні  $\alpha$ -положення алкілфосфонату (схема 14.17).

Реакція Хорнера – Уодсворта – Емонса демонструє непогану стереоселективність: в олефінуванні альдегідів алкілфосфонатами утворюється переважно *E*-ізомер: це диктується будовою більш просторово вигідного інтермедіату (схема 14.18).





схильних до енолізації кетонів більш результативним буде використання сполук церію, які генеруються із літєвих похідних *in situ* (схема 14.22b).

Схема 14.22

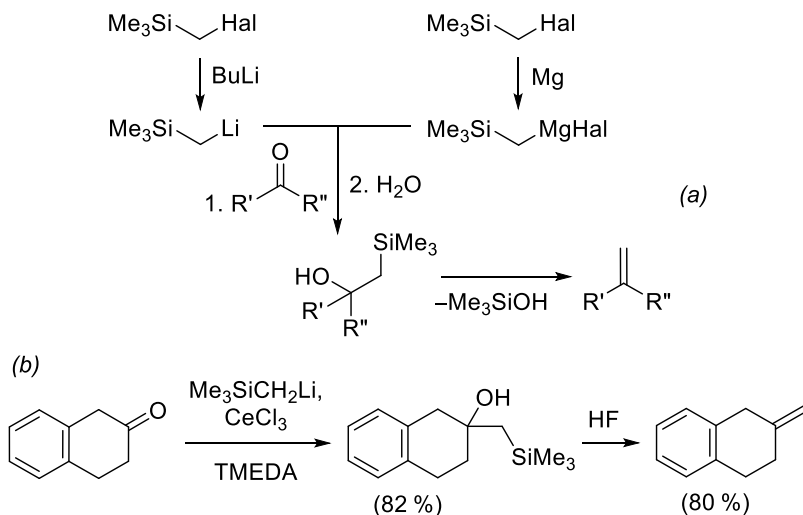
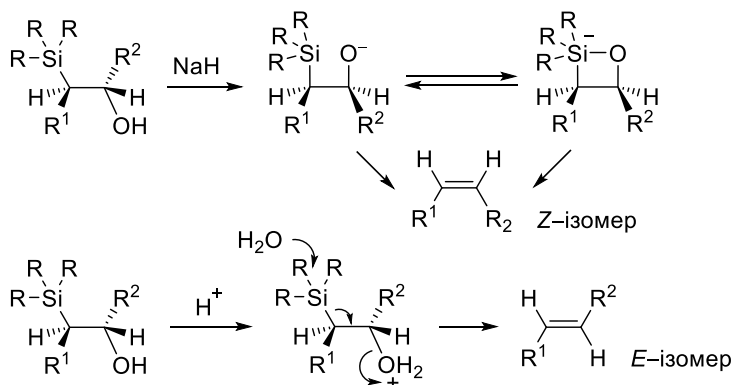


Схема 14.23



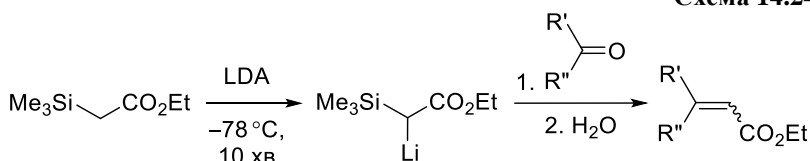
Стадія приєднання силільних аніонів до альдегідів не є стереоспецифічною, проте елімінування відбувається стереоспецифічно, і будова алкену залежить від механізму відщеплення:



*цис*-елімінування відбувається внаслідок дії сильних основ, тоді як у кислому середовищі (або у присутності флуорид-аніону) відбувається *транс*-елімінування (схема 14.23). Таким чином, за можливості розділення спиртів, обидва діастереомери, змінюючи умови елімінування, можна перетворити на той самий алкен.

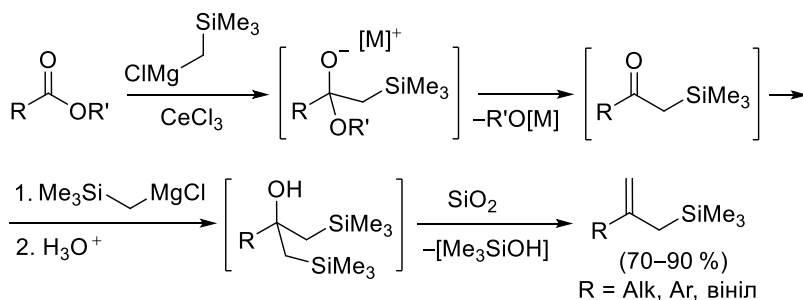
Стабілізовані силільні аніони можна отримати шляхом депротонування силанів із електроноакцепторною групою дією, наприклад, LDA (схема 14.24); власне олефінування кетонів у цьому випадку відбувається легко, але виділити  $\beta$ -силіл-алканольний інтермедіат стає неможливим.

Схема 14.24



Естери карбонових кислот реагують із двома еквівалентами силільного аніону: на першій стадії відбувається заміщення алкоксильної групи одним еквівалентом аніону, після чого до утвореного кетону приєднується другий еквівалент силільного аніону. Остання стадія – відщеплення від утвореного інтермедіату, формально, молекули  $\text{R}_3\text{SiOH}$  (схема 14.25). Це є ще одним методом синтезу алілсиланів, альтернативним до зображеного на схемі 14.13.

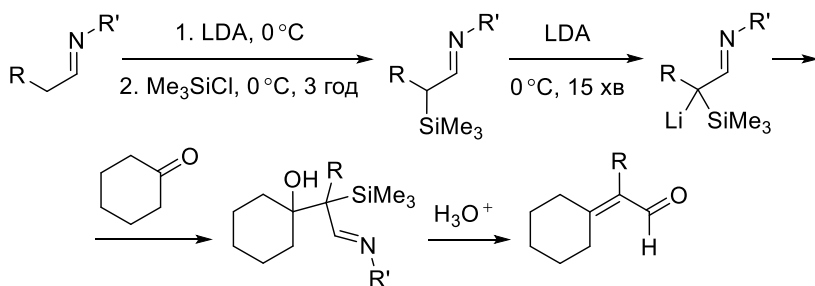
Схема 14.25



*Модифікація Копі – Петерсона*, розроблена для подовження карбонового ланцюга кетонів, використовує стабілізовані силільні азаенولاتи (схема 14.26). Після приєднання до ілїду карбо-

нільної сполуки, альдольний продукт обробляють кислотою; одночасно відбувається відщеплення молекули  $R_3SiOH$  та гідроліз іміногрупи. Результатом даного багатостадійного перетворення є спосіб отримати  $\alpha,\beta$ -ненасичену карбонільну сполуку із альдегіду та кетону шляхом конденсації, в якій саме альдегід є метиленою компонентою (адже в класичних умовах конденсація зазвичай відбувається навпаки).

Схема 14.26

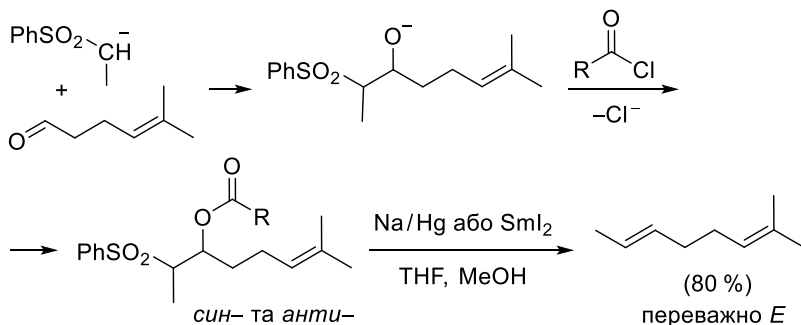


## 14.4. Реакція Джулія

### 14.4.1. Реакція Джулія типу I (Джулія – Літгоу)

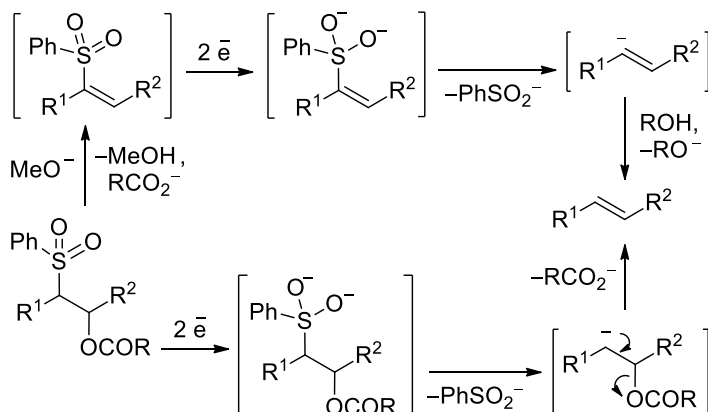
Цей метод олефінування ґрунтується на використанні аніонів, отриманих із сульфонів. Перетворення проміжного продукту приєднання на алкен відбувається шляхом  $O$ -ацилювання та подальшого відновного розщеплення сульфону у присутності металів чи їхніх солей (схема 14.27).

Схема 14.27



Унаслідок реакції Джулія утворюється з великою перевагою *E*-ізомер, хоча стадія приєднання нестереоспецифічна та призводить до суміші *син*- та *анти*-діастереомерів. Це може бути поясненим за допомогою двох механізмів елімінування, продуктом кожного з яких є алкен з *E*-конфігурацією (схема 14.28); вважається, що ці два механізми конкурують.

Схема 14.28



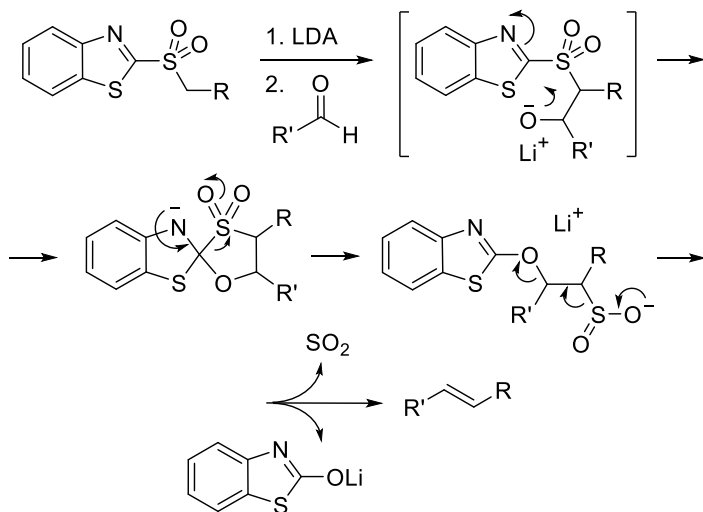
#### 14.4.2. Реакція Джулія типу II (модифікація Кочинського)

Класичний варіант реакції Джулія має ряд недоліків: по-перше, це фактично тристадійна послідовність; по-друге, її умови досить жорсткі. Тому було розроблено декілька модифікацій, що дозволяють провести дане перетворення в одну стадію в більш м'яких умовах. Так, застосування аніонів із бензотіазолілсульфоною групою дозволяє уникнути додаткових процесів ацилювання та відновлення, оскільки гетероциклічний фрагмент шляхом внутрішньомолекулярної реакції сприяє перетворенню продукту приєднання на олефін (схема 14.29).

На жаль, за участю незаміщених сульфонів ця реакція відбувається погано; саме для цього випадку було впроваджено тетразолні реагенти (рис. 14.2), які є досить активними навіть коли  $\text{R} = \text{H}$ . Окрім того, тетразолісульфони реагують у більш м'яких умовах, ніж їхні тіазольні аналоги, і допускають варіацію

температурного режиму перетворення й характеру основи: при низьких температурах застосовують сильні основи, при підвищених – навіть і більш слабкі (наприклад,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ).

Схема 14.29



Ще одним недоліком цієї модифікації є помірنا стереоселективність; хоча, якщо застосовувати тетразолні похідні (рис. 14.2), вихід *E*-ізомеру буде цілком достатнім для препаративних потреб.

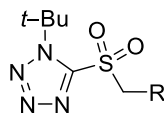


Рис. 14.2

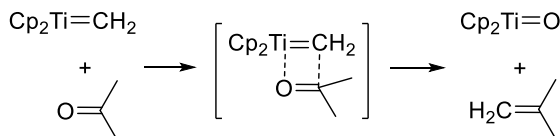
## 14.5. Титанокарбеноїди

### 14.5.1. Реакція Теббе

В реакції Теббе для олефінування альдегідів і кетонів (схема 14.30) використовується *карбен Шрока* – титаноценовий карбеноїд, що поєднує високу активність із низькою основністю, у процесі реакції не викликає рацемізації сусідніх хіральних центрів та, завдяки великій спорідненості Титану до Оксигену, не зачіпає подвійний зв'язок у  $\alpha$ -положенні до карбонільної групи.

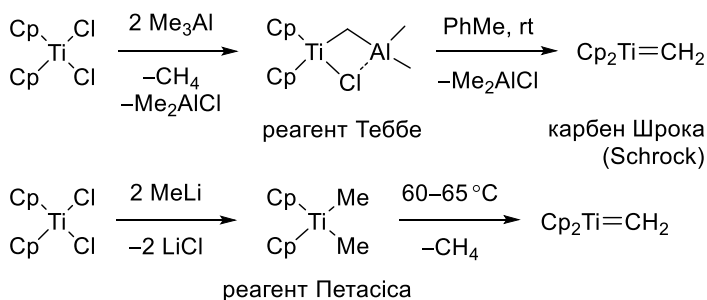
Ключова стадія реакції є швидше [2+2] циклоприєднанням і має багато спільного із реакцією метатезису, що може стати побічною за умови використання надлишку реагенту Теббе.

**Схема 14.30**



Найчастіше титановмісний карбен Шрока генерується в умовах реакції (схема 14.31) або із титаноорганічного реагенту Теббе (за кімнатної температури), або з більш стабільного *реагенту Петасіса* (при нагріванні).

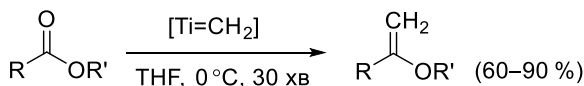
**Схема 14.31**



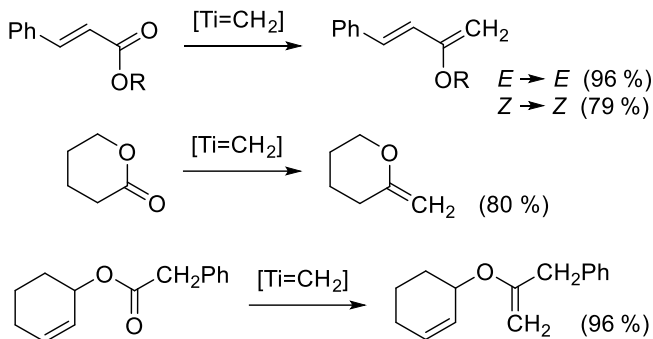
Окрім альдегідів та кетонів, олефінуванню за реакцією Теббе піддаються естери карбонових кислот (схема 14.32). Їхня активність менша, ніж у кетонів, тому в поліфункціональному субстраті можливо провести олефінування спочатку кетогрупи, а потім, за вищої температури, – естерної.

Останній із зображених на схемі 14.32 продуктів – субстрат перегрупування Кляйзена, унаслідок якого відбувається міграція алільного замісника від атому Оксигену до атому Карбону вінільного фрагменту.

**Схема 14.32**

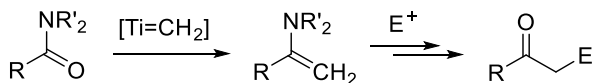


**Схема 14.32** (закінчення)



Реакція Теббе за участю амідів карбонових кислот (точніше, *N,N*-діалкіламідів) – спосіб перетворити похідні кислот на кетони із фрагментом електрофільного синтону в положенні  $\alpha$ : спочатку внаслідок олефінування аміду утворюється енамін (схема 14.33), який у подальшому може взаємодіяти з досить широким колом електрофілів, зокрема, з алкілюючими й ацилюючими агентами.

**Схема 14.33**



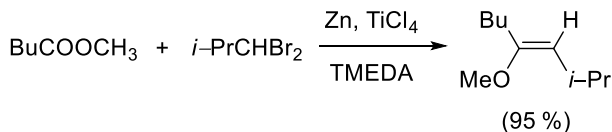
### 14.5.2. Реагент Ломбардо

Реагент Ломбардо (або Ошими – Ломбардо) – це титанокарбеноїд, що генерується *in situ* під час додавання  $\text{TiCl}_4$  до суспензії цинкового пилу в розчині дибромометану в THF за низької температури ( $-40^\circ\text{C}$ ). Окрім дибромометану, можна використовувати інші гемінальні дигалогеніди, отримуючи внаслідок олефінування алкен із додатковим замісником.

Як і карбен Шрока, реагент Ломбардо характеризується низькою основністю, тому не призводить до рацемізації оптично активних сполук. Активність цього реагенту менша, ніж реагента Теббе, але все ж досить висока: його можна застосовувати для олефінування стерично утруднених кетонів (наприклад, камфори). Разом із тим реакції за його участю відбуваються

селективно; олефінуванню за допомогою реагента Ломбардо не заважає наявність у молекулі активних етерних груп на зразок тетрагідропіранової або *O*-*трет*-бутилдиметилсилільної, а також карбоксильної, ацетальної або спиртової групи.

Схема 14.34

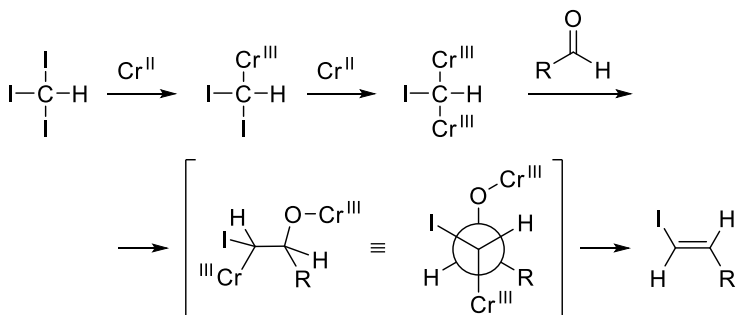


Можливо провести селективне олефінування кетогрупи за наявності естерного або лактонового угруповання; але в більш жорстких умовах реагент Ломбардо здатен взаємодіяти і з естерами карбонових кислот (схема 14.34), утворюючи з високим виходом вінілові етери.

## 14.6. Реакція Такаї

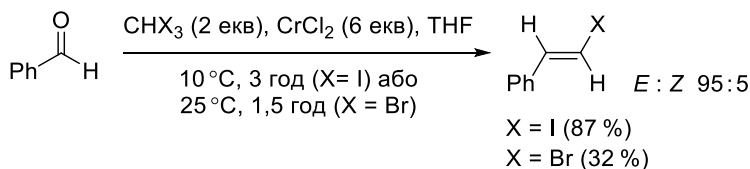
Взаємодія альдегідів із галоформами (найчастіше – йодоформом) у присутності солей Cr(II) приводить до утворення вінілідидів з *E*-конфігурацією. Цей метод олефінування, у якому використовуються карбеноїди на основі Хрому, називають реакцією Такаї; утворення переважно *транс*-ізомеру пояснюється найбільш вигідною конформацією інтермедіату (схема 14.35), у якій найбільші замісники – атоми Хрому – розташовуються в *анти*-положеннях.

Схема 14.35



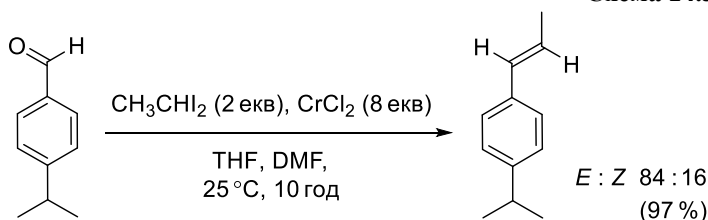
Вихід продукту реакції Такаї за участю бромоформу суттєво менший, ніж у випадку йодопохідної (схема 14.36), хоча діастереоселективність зберігається.

**Схема 14.36**



У присутності солей Cr(II) можна провести олефінування альдегідів також 1,1-дйодоалканами, внаслідок чого утворюються переважно *транс*-алкени (схема 14.37), на противагу реакції Віттіга, що слугує для синтезу *цис*-алкенів.

**Схема 14.37**





## 15. Синхронні процеси

Перициклічні реакції – це зміни зв'язків між групами атомів, які відбуваються через *безперервну, узгоджену реорганізацію електронів*. Термін "узгодження" вказує на наявність лише одного перехідного стану та виключає утворення інтермедіатів у цьому процесі.

Для забезпечення безперервного руху електронів, перициклічні реакції відбуваються через *циклічний перехідний стан*, отже, перебудова зв'язків відбувається по всьому периметру перехідного стану. Для цього циклічний перехідний стан має утворюватися орбіталями, які беруть участь у цій реакції і відповідають за взаємодію між компонентами впродовж усього процесу. У перехідному стані орбіталі, що взаємодіють, набувають  $\pi$ -характеру.

Є три загальноприйняті теоретичні моделі для розгляду перициклічних реакцій.

Однією з перших теорій, що дозволяла передбачати результат багатьох синхронних процесів, була *теорія збереження орбітальної симетрії Вудворда – Гофмана* (1965 р.). Для аналізу та передбачення наслідків реакції в рамках цієї теорії використовують кореляційні діаграми молекулярних орбіталей.

*Теорія взаємодії граничних молекулярних орбіталей*, сформульована Фукуї (1952 р.), має багато спільного з теорією орбітальної симетрії, але для використання є більш зручною. Цей підхід розглядає взаємодію лише граничних орбіталей реагентів – НВМО та ВЗМО – і на якісному рівні використовується найчастіше. Згідно з цією теорією, якщо для всіх зв'язків можливе перекриття орбіталей компонентами з однаковими знаками відповідних атомних коефіцієнтів, то реакція буде дозволеною.

Нарешті, *теорія ароматичного перехідного стану*, висунута Дьюаром (1969 р.) та Цимерманом і доповнена Евансом, може використовуватися для пояснення та передбачення багатьох типів перициклічних реакцій. Застосування цієї теорії до різних синхронних процесів включає оцінку перехідного стану як ароматичного або антиароматичного; залежно від характеру реакції (термічна або фотохімічна) і топології перехідного стану (хіюкелівський чи мебіусівський) реакція буде дозволеною чи забороненою.

На рис. 15.1 схематично зображено молекулярні орбіталі спряжених полієнових систем.

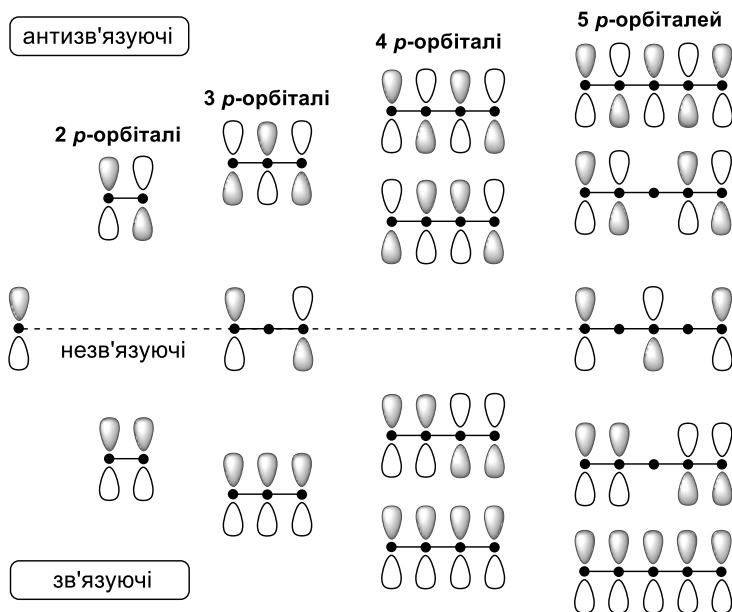


Рис. 15.1

В цьому розділі буде розглянуто п'ять основних типів синхронних процесів:

- електроциклічне замикання / розкриття циклу;
- реакції циклоприєднання / циклорозщеплення;
- хелетропні реакції;
- сигматропні перегрупування;
- реакції переносу груп.

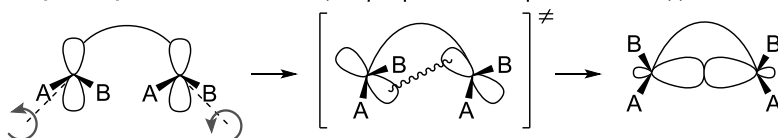
### 15.1. Електроциклічні реакції

Електроциклічне замикання циклу – це утворення нового  $\sigma$ -зв'язку за рахунок кінцевих *p*-орбіталей спряженої  $\pi$ -системи з одночасною узгодженою перебудовою всієї задіяної в процесі  $\pi$ -системи. Зазвичай ці реакції класифікують за кількістю  $\pi$ -електронів, які беруть у них участь.

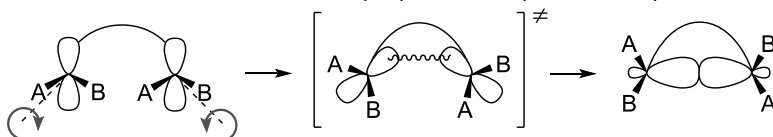
Електроциклічні циклізації можуть відбуватися двома способами (схема 15.1): у процесі конротаторного замикання кінцеві  $p$ -орбіталі синхронно обертаються в один бік, а під час дисротаторного – у різні боки назустріч один одному.

**Схема 15.1**

**конротаторне замикання:** кінцеві  $p$ -орбіталі обертаються в один бік



**дисротаторне замикання:** кінцеві  $p$ -орбіталі обертаються в різні боки



Кількість  $\pi$ -електронів, задіяних у синхронному процесі, і стан молекули (основний чи збуджений) визначають характер замикання, отже, і геометрію продукту. Основні закономірності представлені в табл. 15.1.

Нагадаємо, що електроциклічне замикання/розкриття циклу – рівноважний процес, і який із напрямків буде більш вигідним, залежить від власне речовини. Зокрема, для систем із трьох або чотирьох атомів частіше реалізується розкриття циклу (перетворення циклопропіл-катиону на аліл-катион, циклобутену – на бутадієн тощо), а системи із п'яти або шести атомів прагнуть перейти у циклічний стан (наприклад, циклізація пентадієнільного аніону в циклопентеніл-аніон). Рідше в електроциклічних реакціях утворюється рівноважна суміш.

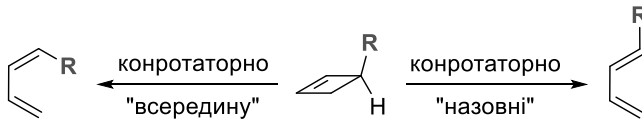
Різні способи циклізації в електроциклічних реакціях приводять до появи особливого виду стереоселективності – *торквоселективності*, що пов'язана з напрямком обертання замісників під час замикання/розмикання циклу (всередину або ж назовні  $\pi$ -електронної системи). Електроциклічне замикання згаданими двома способами призводить до утворення різних енантіомерів, а електроциклічне розмикання циклу –  $\pi$ -діастереомерів.

Таблиця 15.1

Приклади	Характер замикання	
	в основному стані	в збудженому стані
	конротаторний	дисротаторний
	дисротаторний	конротаторний
	конротаторний	дисротаторний
	дисротаторний	конротаторний
	конротаторний	дисротаторний
	конротаторний	дисротаторний
	дисротаторний	конротаторний

Наприклад, при електроциклічному розмиканні 3-заміщеного циклобутену (схема 15.2) різниця між напрямками "всередину" та "назовні" обумовлює *Z*- або *E*-конфігурацію одного із новоутворених кратних зв'язків.

Схема 15.2



У наведеному прикладі визначальним фактором є характер замісника: для електронодонорних груп переважає розмикання

"назовні" й утворення *E*-ізомеру, для електроноакцепторних – "всередину" й алкен *Z*-конфігурації. Також у процесах розмикання малих циклів велике значення відіграє стеричний фактор.

## 15.2. Циклоприєднання

Реакції *циклоприєднання* розглядаються ще в межах базового курсу органічної хімії (головним чином, на прикладі дієнового синтезу за Дільсом – Альдером). Нагадаємо, що циклоприєднанням називають об'єднання двох менших  $\pi$ -систем, при чому  $\sigma$ -зв'язки продукту утворюються за рахунок  $\pi$ -зв'язків реагентів. Циклоприєднання може відбуватись і внутрішньомолекулярно, але обов'язково за участю двох незалежних  $\pi$ -систем. Зворотно до циклоприєднання реакцію називають *циклорозщепленням*; до цього типу, наприклад, відносяться ретро-реакції Дільса – Альдера.

У процесі циклоприєднання  $\pi$ -система може атакуватись двома різними способами (рис. 15.2). Якщо дві крайні *p*-орбіталі спряженої  $\pi$ -системи зазнають атаки з одного боку, така реакція розглядається як *супраповерхнева* за даним компонентом. Натомість, якщо атака вказаних орбіталей відбувається із протилежних напрямів, то реакція за даним компонентом буде *антараповерхневою*.

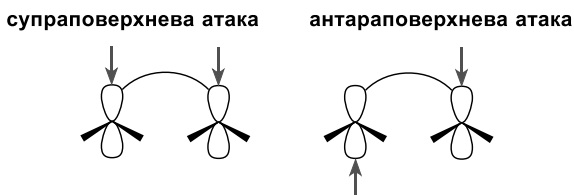


Рис. 15.2

Під час сполучення двох спряжених  $\pi$ -систем вибір між супра-/супраповерхневою та супра-/антараповерхневою атакою визначається знаками атомних коефіцієнтів граничних орбіталей (рис. 15.3).

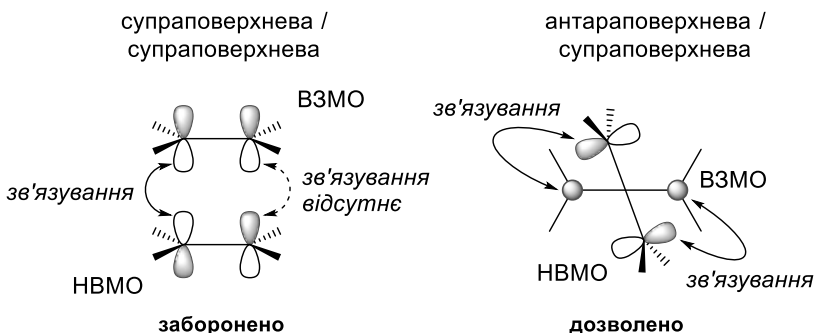


Рис. 15.3

Реакції циклоприєднання позначаються як  $[m+n]$  приєднання, що означає об'єднання системи з  $m$  атомів із системою з  $n$  атомів (спочатку вказується більша із компонент). Наведемо кілька прикладів:

- $[2+1]$  – алкен + карбен;
- $[2+2]$  – алкен + алкен;
- $[3+2]$  – 1,3-диполярна сполука + алкен;
- $[4+1]$  – дієн +  $\text{SO}_2$ ;
- $[4+2]$  – дієн + алкен, циклоприєднання за Дільсом – Альдером.

В окрему групу реакцій циклоприєднання (або циклорозщеплення) виділяють *хелетропні реакції*, під час яких два зв'язки утворюються чи руйнуються біля одного атома. Номенклатура хелетропних реакцій така ж, як для загального випадку циклоприєднання; так, до цієї групи відносяться  $[2+1]$  та  $[4+1]$  циклоприєднання за участю  $\text{SO}_2$  з наведеного вище переліку.

### 15.3. Сигматропні перегрупування

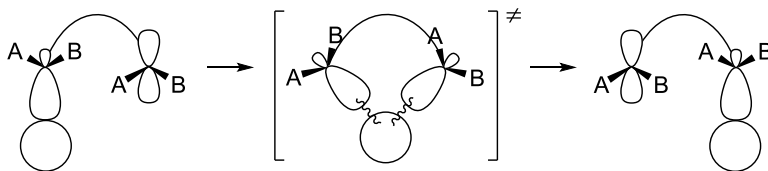
Сигматропне перегрупування – це міграція  $\sigma$ -зв'язку з однієї позиції спряженої системи до іншої, яка супроводжується реорганізацією  $\pi$ -зв'язків, але кількість  $\pi$ - та  $\sigma$ -зв'язків при цьому залишається незмінною.

Щоб застосувати до сигматропних перегрупувань закономірності, виведені для циклоприєднання,  $\pi$ -систему умовно розбивають на два радикали й розглядають утворення перехідного стану внаслідок перекриття напівзайнятих орбіталей, як під час циклоприєднання.

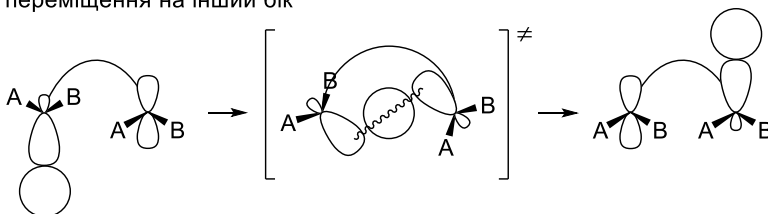
За аналогією з циклоприєднанням розрізняють супраповерхневу й антараповерхневу міграцію (схема 15.3): у першому випадку замісник, що мігрує, залишається з одного боку  $\pi$ -системи, у другому – переміщується на інший бік  $\pi$ -системи.

**Схема 15.3**

**супраповерхнева міграція:**  
переміщення по один бік



**антараповерхнева міграція:**  
переміщення на інший бік

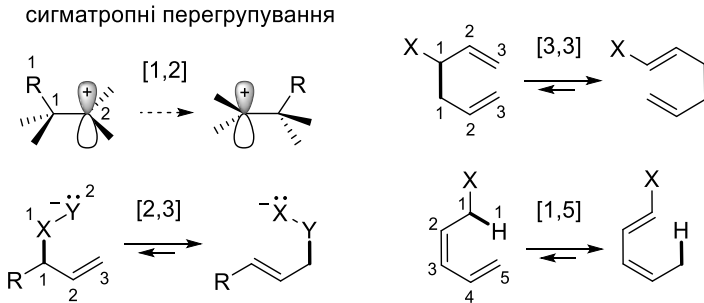


Очевидно, антараповерхнева міграція пов'язана з більшою стеричною напругою у перехідному стані, тому реалізується нечасто й лише у випадку переміщення замісників малого розміру, зокрема, атомів Гідрогену.

Міграція алкільної групи відбувається супраповерхнево, проте за наявності асиметричного центру вона може проходити як зі збереженням його конфігурації, так і з інверсією.

Сигматропні перегрупування називають відповідно до розміру  $\pi$ -системи й мігруючого залишку; позначення різних типів перегрупувань наведено на схемі 15.4.

Схема 15.4



Найпростішим із наведених прикладів є [1,2] сигматропне перегрупування – механізм, за яким відбувається, зокрема, перегрупування карбокатионів у напрямку більш стабілізованого ізомеру.

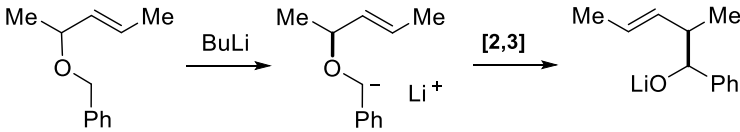
До сигматропних перегрупувань здатні різні класи сполук, що забезпечує високу варіативність та відкриває широкі можливості для органічного синтезу. Зокрема, в [2,3] сигматропному перегрупуванні (схема 15.4) пара X–Y може бути представлена такими атомами:

- N–O (N-оксидний фрагмент);
- S–C (іліди Сульфуру);
- O–C (субстрат у *перегрупуванні Wittiga*);
- N–C (іліди Нітрогену);
- S–S (дисульфід);
- S–P, S–N, S–O (останній – сульфоксид);
- O–P (фосфіт);
- N–N;
- Cl<sup>+</sup>–C (іліди галогенію);
- P–C;
- C–C (гомоаліланіони).

Проілюструємо викладену інформацію прикладом перегрупування Віттіга алілбензилового етеру (схема 15.5); у цьому випадку X–Y = O–C.

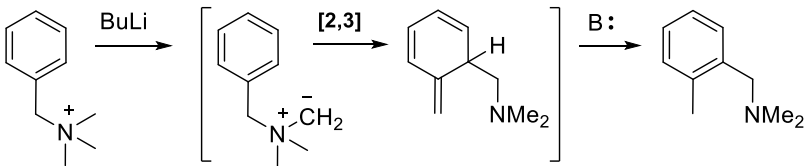


Схема 15.5



Ще одним показовим випадком [2,3] сигматропного перегрупування є *перегрупування Стівенса* – реакція амонійних солей, один із замісників яких – алільний або бензильний, що відбувається під дією сильних основ. Унаслідок депротонування утворюється амонієвий ілід ( $\text{X}-\text{Y} = \text{N}-\text{C}$ ), що й зазнає перегрупування з утворення нового зв'язку  $\text{C}-\text{C}$  і розривом зв'язку  $\text{N}-\text{C}$  (схема 15.6).

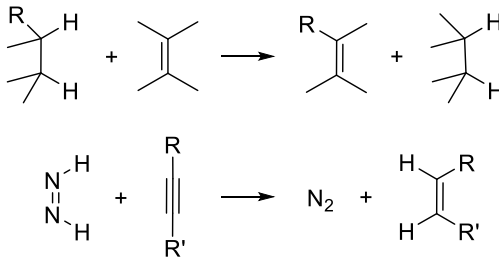
Схема 15.6



#### 15.4. Реакції переносу груп. Енові реакції

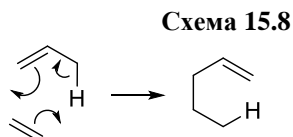
У реакціях переносу груп одна чи більше груп переміщується від одного реагенту до іншого. Досить часто ми маємо справу з переміщенням атомів Гідрогену; такі перициклічні реакції розглядають у категорії окисно-відновних (схема 15.7).

Схема 15.7

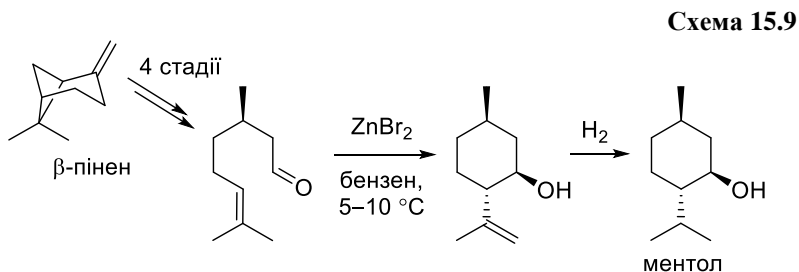


Окремим випадком реакцій переносу груп є так звані *енові реакції*, у процесі яких, окрім переносу групи (атома Гідрогену), відбувається утворення нового  $\sigma$ -зв'язку, що спрощено зображено на схемі 15.8.

*Ен* – сполука, від якої мігрує атом Н, може бути алкеном, алкіном, аленом, ареном, а також містити зв'язок Карбон–гетероатом. В іншому компоненті реакції (*енофіл*) наявний зв'язок C=C, C=O, C=N, O=O, N=N, C $\equiv$ C тощо.



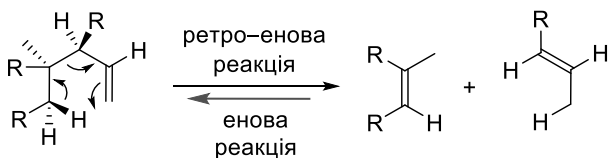
Внутрішньомолекулярні енові реакції відбуваються значно легше. Як каталізатори енових реакцій найчастіше використовуються кислоти Льюїса (Me<sub>2</sub>AlCl, SnCl<sub>4</sub> і багато інших). Зазвичай, у реакції бере участь НВМО енофіла та ВЗМО ену. Тому більшість успішних енофілів за характером є електроннедефіцитними сполуками, зокрема, акцепторами Міхаєля або альдегідами. Наприклад, одна зі стадій наведеної на схемі 15.9 синтетичної послідовності – енова реакція за участю альдегідного фрагменту як енофіла; ця стадія відбувається діастереоселективно з утворенням двох нових хіральних центрів.



Негативним аспектом енових реакцій є те, що вони можуть бути небажаним побічним процесом під час циклоприєднання. Також слід врахувати, що не всі перетворення, що формально відповідають схемі 15.8, є насправді синхронними.

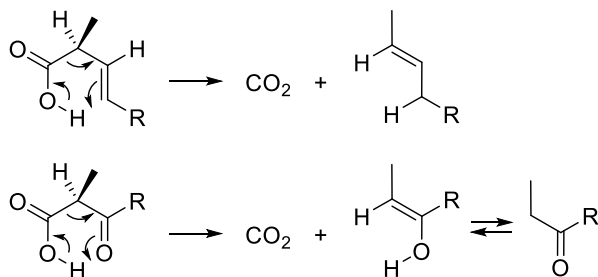
Реакція, зворотна еновій, або *ретро-енова реакція* (схема 15.10) реалізується, коли молекула набуває конформації, оптимальної для утворення шестичленного перехідного стану.

Схема 15.10



За цим механізмом, наприклад, відбувається декарбоксилювання  $\beta,\gamma$ -ненасичених карбонових кислот та  $\beta$ -кетокислот (схема 15.11), *син*-елімінування (реакція Чугасва), перегрупування Мак-Лаферті тощо.

Схема 15.11

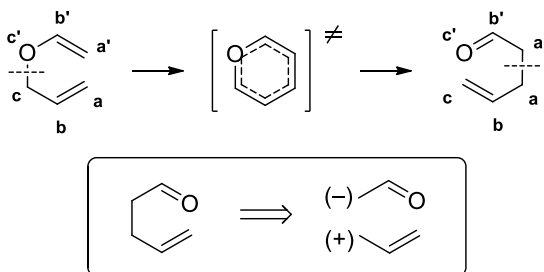


## 16. Перегрупування Кляйзена та Коупа

Класичне *перегрупування Кляйзена*, про яке було вперше повідомлено в публікації 1912 р., – це перетворення алілфенілових етерів на *орто*-алілфеноли або ж алілвінілових етерів на  $\gamma,\delta$ -ненасичені альдегіди або кетони. Ми детально розглянемо саме другий варіант як такий, що має натеper найбільше препаративне значення.

Перегрупування алілвінілових етерів можна зобразити наступною загальною схемою:

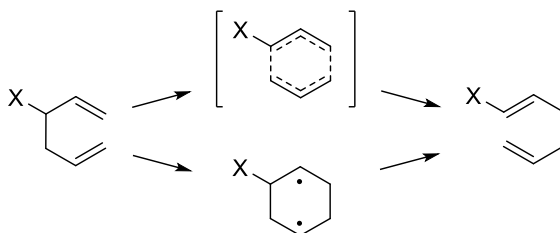
Схема 16.1



Це – термічний синхронний [3,3] процес (часто необхідні дійсно високі температури), що відбувається через циклічний перехідний стан із делокалізованими зв'язками. Ці перетворення відзначаються високою регіо- та стереоселективністю; проходять переважно у нейтральному середовищі, хоча збільшення полярності розчинника може суттєво пришвидшити реакцію. Якщо до продуктів перегрупування Кляйзена –  $\gamma,\delta$ -ненасичених альдегідів або кетонів – застосувати стандартний ретросинтетичний аналіз і розглянути утворені синтони (схема 16.1), то стає очевидно, що отримати їхні еквіваленти можна було б алкілюванням енолятів алільними субстратами. Але такі реакції потребують або основного, або кислотного каталізу, не відзначаються високою стереоселективністю; отже, мають ряд недоліків, яких перегрупування Кляйзена позбавлене.

Аналогічне попередньому 3,3-сигматропне перегрупування 1,5-дієнів, відкрите у 1940 р., називають *перегрупуванням Коупа* (схема 16.2).

Схема 16.2



У синтетичній органічній хімії це перегрупування використовується не так часто, як перегрупування Кляйзена. Деякий час механізм перегрупування Коупа був предметом суперечок; зараз більшість відомих реакцій цього типу визнано справді синхронними. Перетворення дієнів за Коупом може відбуватися в обох напрямках, і в багатьох випадках між ізомерами встановлюється рівновага, що може зміщуватися в бік більш термодинамічно вигідної структури (наприклад, якщо замісник X на схемі 16.2 може бути спряженим із кратним зв'язком, реакція відбуватиметься зліва направо).

### 16.1. Одержання вихідних речовин для перегрупування Кляйзена

Існує два головних підходи до синтезу субстратів перегрупування Кляйзена. Перший із них використовує переестерифікацію алільними спиртами доступних вінілових етерів (схема 16.3). Переестерифікація – рівноважний процес, і для зміщення рівноваги в бажаному напрямі з реакційного середовища можна видаляти нецільові компоненти: наприклад, у реакції на схемі 16.3а відганяють етиловий спирт.

Схема 16.3

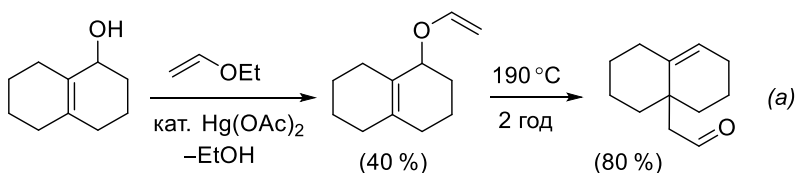
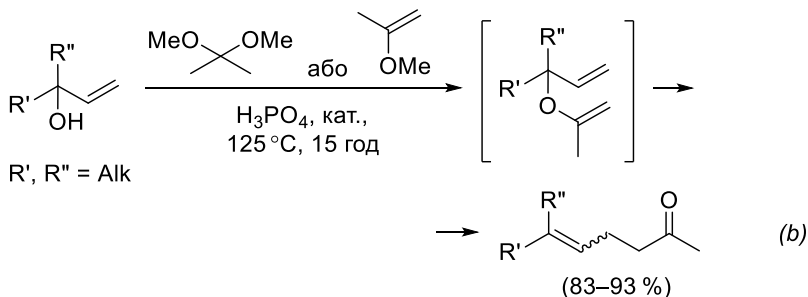


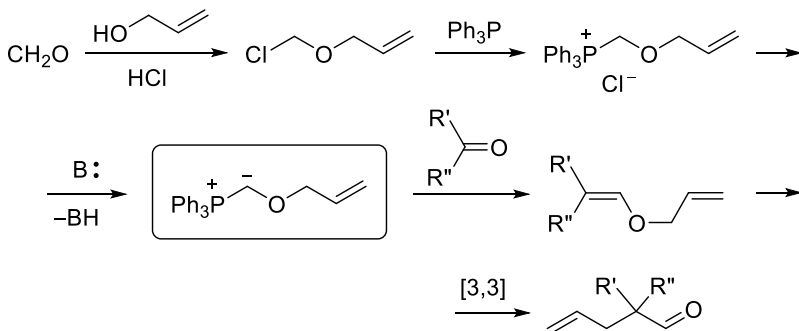
Схема 16.3 (закінчення)



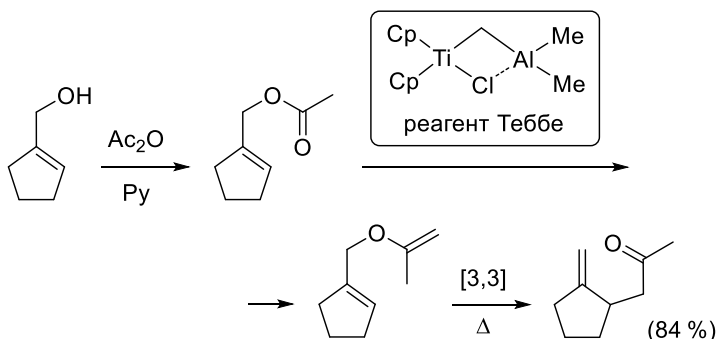
Інколи, особливо якщо реакція проходить за високої температури та в умовах кислотного каталізу, перегрупування алілвінілових етерів відбувається *in situ*. Приклад такого синтезу наведено на схемі 16.3b; в даній реакції вініловий етер утворюється з ацеталу шляхом елімінування.

Іншим, більш універсальним підходом до отримання субстратів перегрупування Кляйзена є олефінування, внаслідок якого переважно формується вініловий фрагмент субстрату. Зокрема, з цією метою використовують іліди Фосфору, що містять оксидальний фрагмент (схема 16.4).

Схема 16.4



Для олефінування карбонільного фрагменту алілацетатів використовують реагент Теббе (схема 16.5).



## 16.2. Механізм перегрупування Кляйзена: будова перехідного стану, вплив замісників і стереоселективність

Перехідний стан перегрупування Кляйзена, як це прийнято при аналізі сигматропних перегрупувань, можна розглядати як комбінацію двох алільних радикалів (рис. 16.1). Відносно до обох алільних систем міграція  $\sigma$ -зв'язку відбувається супраповерхнево.

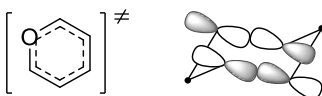


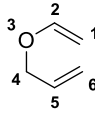
Рис. 16.1

Аналогічний результат щодо можливості таких реакцій дає теорія ароматичного перехідного стану: перехідний стан перегрупування Кляйзена є ароматичним за Хюккелем.

Електронодонорні та електроноакцепторні замісники можуть як пришвидшити, так і уповільнити реакцію порівняно з незаміщеним субстратом (табл. 16.1); це залежить як від власне замісника, так і від його розташування.

Таблиця 16.1

Вплив замісників на швидкість перегрупування Кляйзена



Положення	Група
Електронодонорні групи, що пришвидшують реакцію	
1	$-\text{O}, -\text{NH}_2, -\text{F}, -\text{CH}_3$
2	$-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3, -\text{CH}_3, -\text{CH}-\text{SO}_2\text{Ph}, -\text{F}$
4	$-\text{CH}_3, -\text{OCH}_3$
6	$-\text{CH}_3, -\text{OCH}_3$
Електронодонорні групи, що уповільнюють реакцію	
5	$-\text{CH}_3, -\text{OCH}_3$
Електроноакцепторні групи, що пришвидшують реакцію	
2	$-\text{CN}, -\text{COO}^-, -\text{COOCH}_3, -\text{CF}_3$
4	$-\text{CN}, -\text{CF}_3$
5	$-\text{CN}$
Електроноакцепторні групи, що уповільнюють реакцію	
1	$-\text{CN}, -\text{COOCF}_3$
6	$-\text{CN}$

На рис. 16.2 позначено відносні швидкості перегрупування Кляйзена заміснених за вказаними положеннями субстратів (за 1 прийнято швидкість перетворення незаміщеного субстрату). Рекордним є прискорення, що надає триметилсилілоксигрупа в положенні 2: перегрупування такої похідної відбувається в кілька мільйонів раз швидше, ніж звичайного алілвінілового етеру.



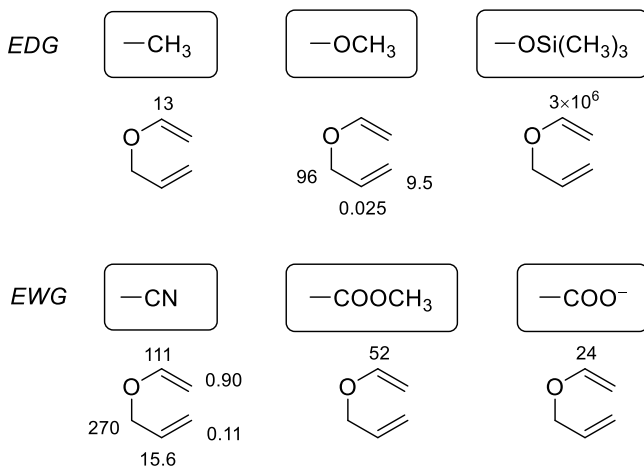


Рис. 16.2

Важко передбачити вплив донорних чи акцепторних груп, якщо трактувати перегрупування Кляйзена як ідеально синхронний процес. Альтернативні уявлення про перехідний стан даного перетворення (рис. 16.3) пов'язані або з попередньою частковою фрагментацією вихідного етеру, або з першочерговим замиканням циклу й утворенням бірадикалу (цвіттер-іону).

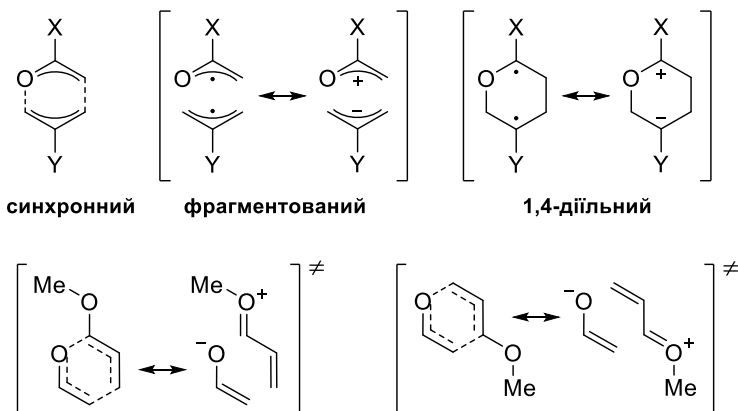


Рис. 16.3

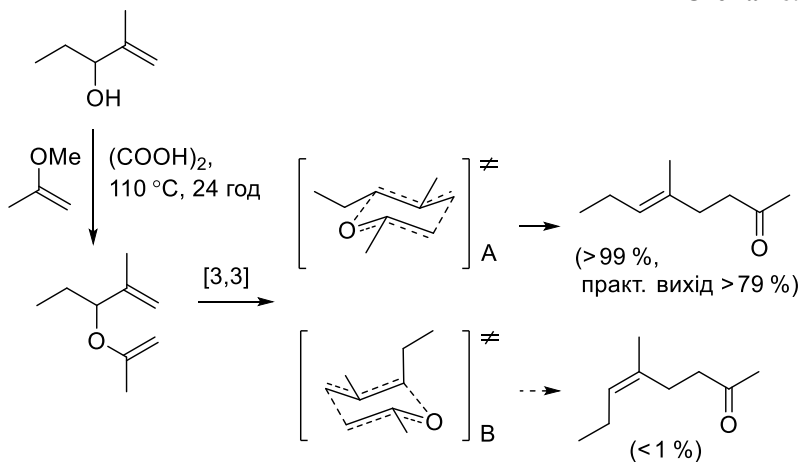
Так, зображення перехідного стану перегрупування у фрагментованому вигляді з розподілом зарядів наочно демонструє сприятливий вплив метоксигрупи саме в положеннях 4 і 6 (рис. 16.3, табл. 16.1).



Рис. 16.4

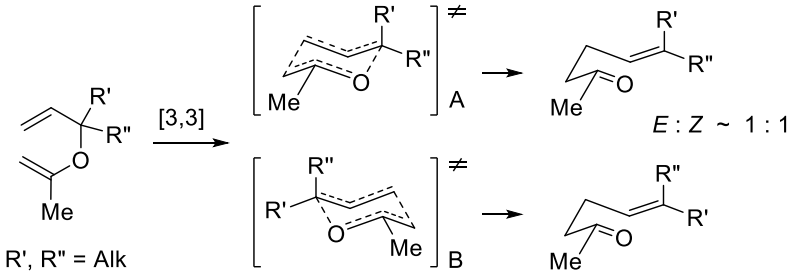
Висока стереоселективність перегрупування Кляйзена також пов'язана з будовою перехідного стану. З огляду на розташування орбіталей в ньому (рис. 16.1) для початку перетворення молекула має прийняти конформацію "крісла", зображену на рис. 16.4. Тому не дивно, що більш вигідним є перехідний стан, у якому об'ємні замісники займатимуть екваторіальне положення, що і визначає будову продукту. Так, у випадку етерів вторинних алілових спиртів (схема 16.6) новостворений С=C-зв'язок продукту матиме переважно *E*-конфігурацію.

Схема 16.6



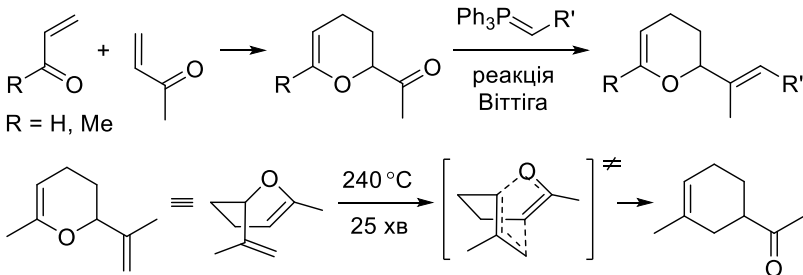
Дві альтернативні конформації перехідного стану перегрупування третинних алільних субстратів (за умови близьких розмірів замісників R' та R'') виглядають майже рівномірними; і, справді, у цьому випадку *E*- та *Z*-продукти можуть утворитися практично в рівних кількостях (схема 16.7).

Схема 16.7



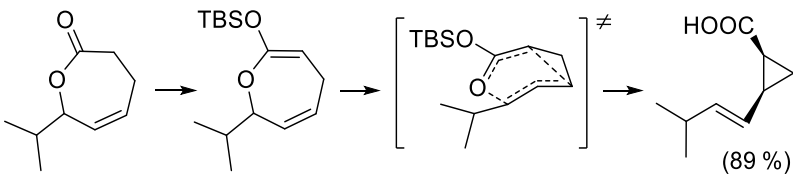
У деяких випадках перехідний стан перегрупування Кляйзена має конформацію типу "човен"; передусім це стосується циклічних субстратів. Так, похідні дигідропірану (схема 16.8), які можуть бути легко синтезовані послідовними реакціями Дільса – Альдера та Віттіга, перегруповуючись за Кляйзенем, утворюють ацилциклогексени.

Схема 16.8



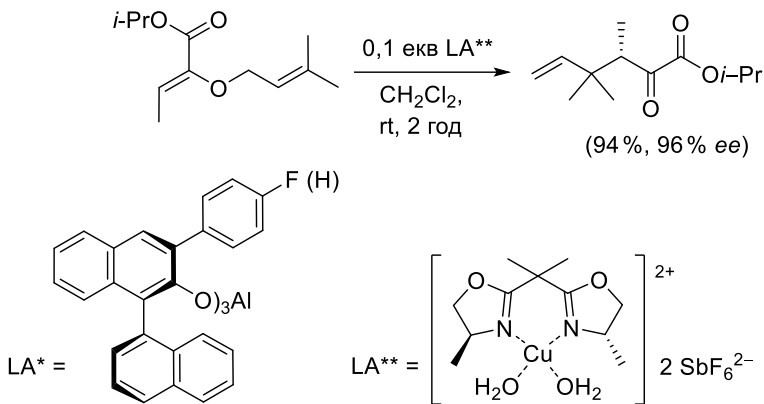
Силіленолят  $\gamma,\delta$ -ненасиченого  $\varepsilon$ -лактону з ізопропільним замісником у положенні  $\varepsilon$  в перехідному стані перегрупування Кляйзена також приймає конформацію "човна" (схема 16.9). Завдяки саме такій будові перехідного стану продуктом реакції є похідна циклопропану з *цис*-розташуванням замісників.

Схема 16.9





**Схема 16.11** (закінчення)



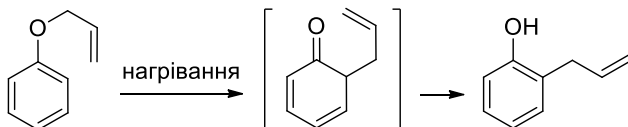
Хоча застосування в перегрупуванні Кляйзена оптично активних кислот Льюїса в деяких випадках дозволяє досягти високої енантіоселективності (схема 16.11), ці реакції не набули широкого вжитку.

### 16.3. Модифікації перегрупування Кляйзена

Зараз відомо багато різноманітних модифікацій перегрупування Кляйзена, але всі ці перетворення мають чимало спільних рис, тому ми їх розглянемо в межах одного розділу.

Спершу потрібно знову згадати класичне *перегрупування алілфенілових етерів*, що досить тривалий час було основним методом синтезу *o*-алілфенолів (схема 16.12).

**Схема 16.12**

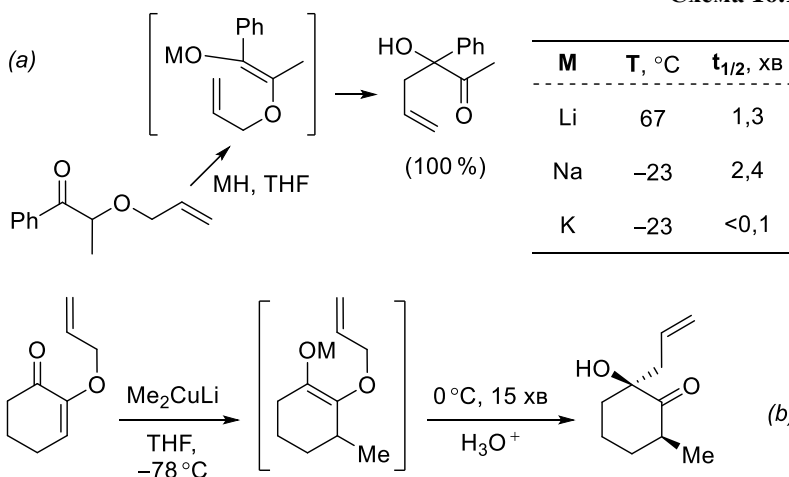


Вінільний фрагмент субстрату, який зазнає перегрупування Кляйзена, може бути частиною енолят-аніону; такий вид пере-

групування називають *аніонним* (схема 16.13). Ці реакції зазвичай швидкі: вище вже було сказано про позитивний вплив донорних груп, в даному випадку –  $O^-$ .

Потрібні для аніонного перегрупування Кляйзена енолят-аніони генерують або при дії сильних основ на алільні етери  $\alpha$ -гідрокисетонів (схема 16.13a), або під час взаємодії металорганічних сполук із алілоксизаміщеними  $\alpha,\beta$ -ненасиченими карбонільними сполуками (схема 16.13b). Наслідком аніонного перегрупування Кляйзена є  $\alpha$ -гідрокси- $\gamma,\delta$ -ненасичені альдегіди або кетони.

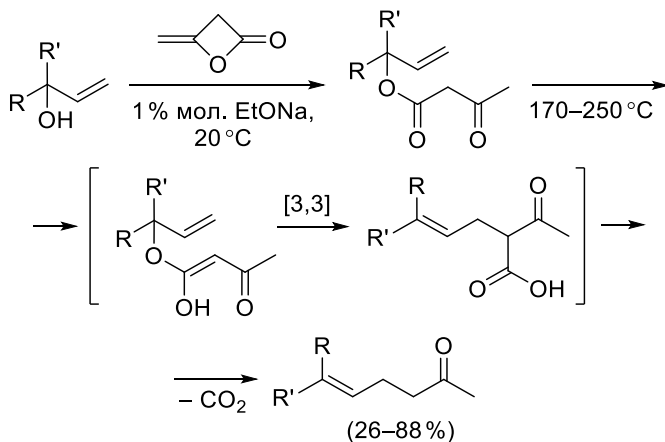
Схема 16.13



Аніонне перегрупування Кляйзена відбувається переважно з досить високими виходами, а його цікавою особливістю є залежність швидкості від того, катіон якого саме металу є протиіоном (схема 16.13a).

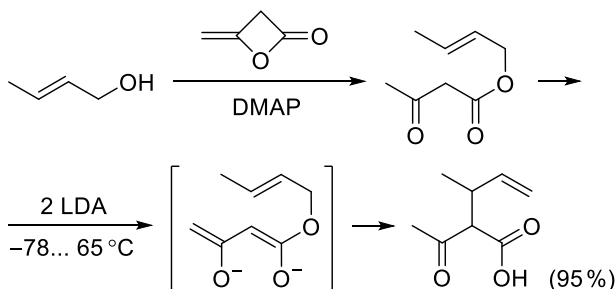
За взаємодії алілових спиртів із дикетеном утворюються алілові естери ацетооцтової кислоти, які (у своїй енольній формі) за високої температури здатні до перетворення, аналогічного перегрупуванню Кляйзена, але за участю знову ж таки енольного фрагменту замість винільного. Одночасно з перегрупуванням відбувається декарбоксилювання, і такий метод синтезу ненасичених кетонів називають *реакцією Керола* (схема 16.14).

Схема 16.14



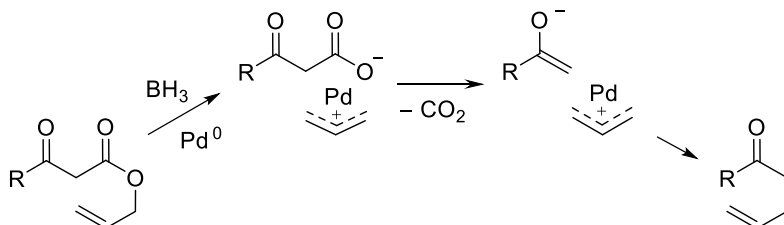
Провести реакцію Керола можна й за низької температури у присутності 2 екв сильної основи; у цьому випадку перегрупуванню підлягає діаніон, декарбоксилювання не відбувається, і  $\alpha$ -аліл- $\beta$ -кетокислоти можуть утворитися з високим виходом (схема 16.15).

Схема 16.15



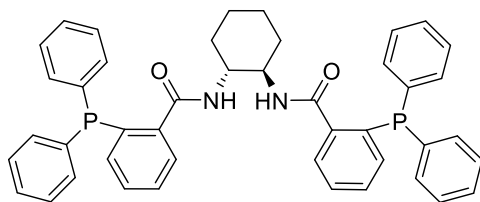
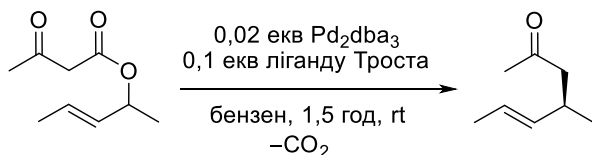
Ще один різновид реакції Керола – *модифікація Цуджі* – передбачає застосування  $\text{Pd}^0$  як каталізатора; катіон металу утворює  $\pi$ -комплекс із алільним фрагментом (схема 16.16), полегшує декарбоксилювання, і лише після цієї стадії відбувається утворення нового зв'язку C–C. Хоча продукт реакції Цуджі той же, як і у класичній реакції Керола, але зображена на схемі 16.16 реакція не є синхронним процесом.

Схема 16.16



Використання в цій реакції паладію із асиметричними лігандами дозволяє отримати один із можливих енантіомерів; з цією метою застосовують, зокрема, ліганд Троста (схема 16.17).

Схема 16.17



ліганд Троста

*Перегрупуванням Ірланда – Кляйзена* називають перетворення енолятів алілових естерів на  $\gamma,\delta$ -ненасичені карбонові кислоти. Активний до перегрупувань такого типу енолят генерують дією LDA (схема 16.18a), а якщо перетворити літєвий енолят у триметилсилільний, перегрупування останнього дає змогу отримати відповідні кислоти у вигляді силільних естерів, що легко гідролізують (схема 16.18b).

Схема 16.18

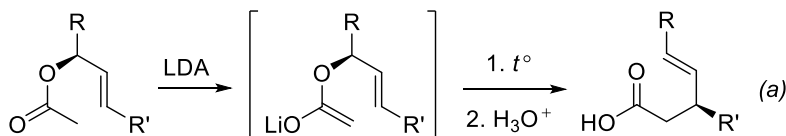
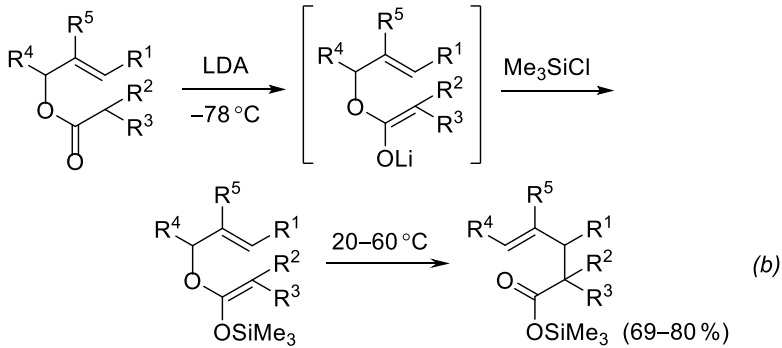


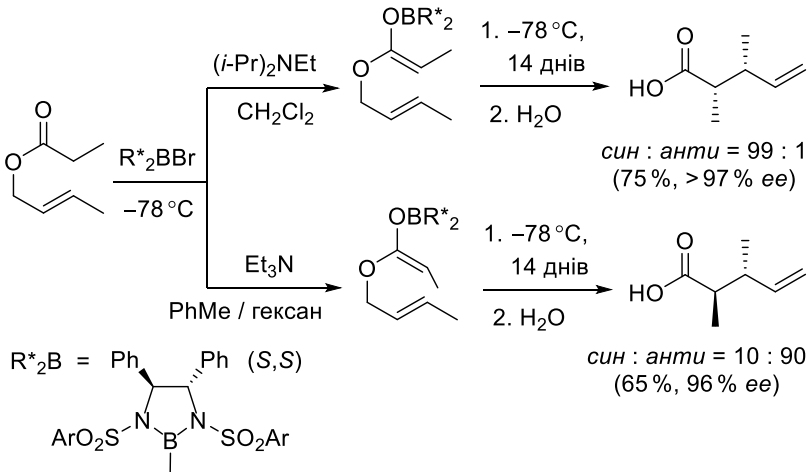


Схема 16.18 (закінчення)



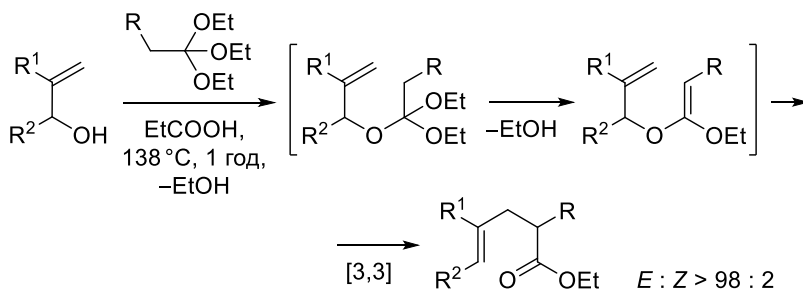
Конфігурація кратного зв'язку еноляту визначає в подальшому конфігурацію продукту перегрупування Ірланда – Кляйзена. Так, у прикладі, наведеному на схемі 16.19, в ідентичних умовах перегрупування із *E*-еноляту оптично активного азаборонату вдалося добути практично чистий ізомер із *син*-розташуванням двох метильних груп, а *Z*-енолят перетворювався переважно в *анти*-ізомер, хоча й меншої чистоти та з меншим виходом. Ця схема демонструє переваги застосування саме борних енолятів, адже реакції за їх участю взагалі відзначаються більш високою стереоселективністю.

Схема 16.19



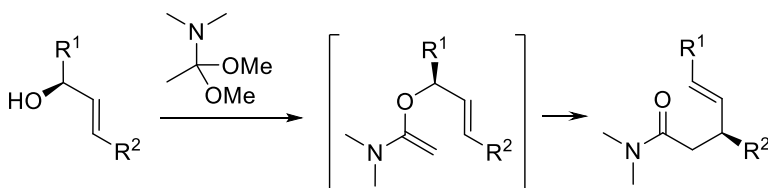
У перегрупуванні Джонсона – Кляйзена задіяні ортоестери, і для створення субстрату, що перегрупується, один зі спиртових залишків заміщують на залишок алілового спирту, а вінільний фрагмент формується внаслідок відщеплення молекули спирту (схема 16.20). Ефективність цієї реакції можна суттєво збільшити, застосувавши мікрохвильове опромінення.

Схема 16.20



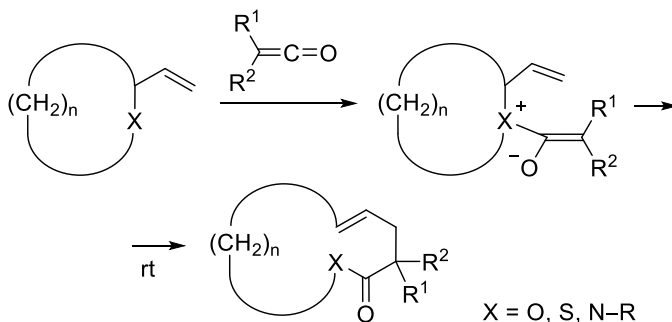
Унаслідок перегрупування Ешенмозера – Кляйзена, об'єктом якого є продукт взаємодії диметилацеталю диметилацетаміду та алілового спирту (схема 16.21), утворюється диметиламід відповідної  $\gamma,\delta$ -ненасиченої карбонової кислоти. Щоправда, ця реакція менш популярна, ніж попередні, оскільки в подальшому досить важко здійснити гідроліз одержаних амідів до кислот.

Схема 16.21



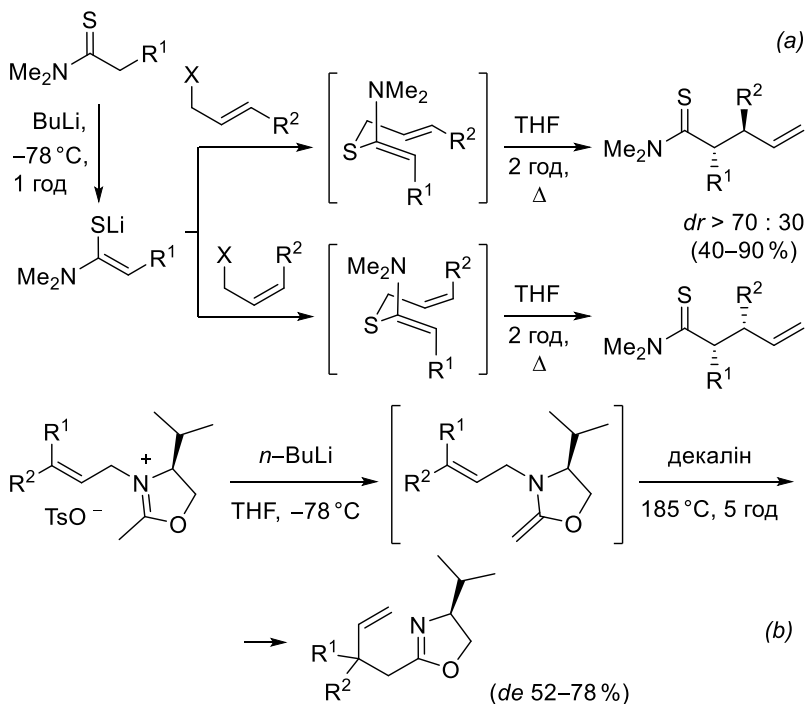
Цвіттеріонне перегрупування Белуса – Кляйзена (схема 16.22) можна розглядати як метод розширення насичених гетероциклів, хоча подібне перетворення можна здійснити й за участі ациклического субстрату.

Схема 16.22



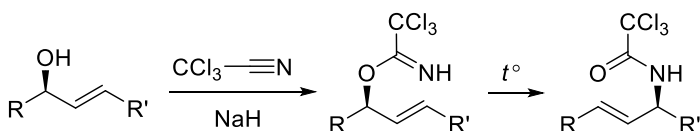
Перетворення алільних тіа-енолів, утворених із тіоамідів (*тіа-перегрупування Кляйзена*), та аліленамідів (*аза-перегрупування Кляйзена*) дає змогу отримати, відповідно, тіоаміди та іміноестери  $\gamma, \delta$ -ненасичених карбонових кислот (схема 16.23а та б).

Схема 16.23



До групи гетера-модифікацій перегрупування Кляйзена, окрім вищенаведених реакцій, належить також досить специфічне *перегрупування Овермана*, в якому роль вільного фрагменту відіграє зв'язок C=N іміноестеру. Фактично, наслідком цієї реакції є заміна групи OH алільного субстрату на ацильовану амінофункцію, що відбувається з алільним перегрупуванням (схема 16.24). Як і попередні перетворення, перегрупування Овермана відзначається високою стереоселективністю.

Схема 16.24

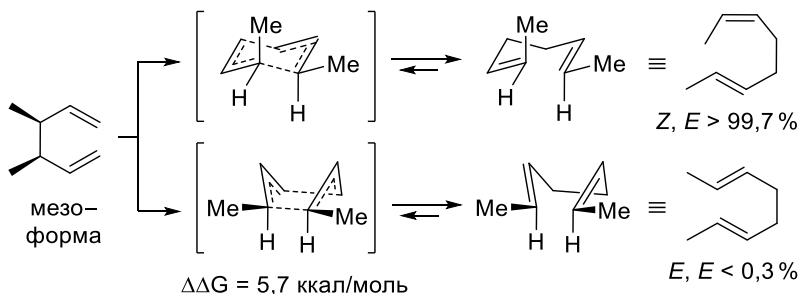


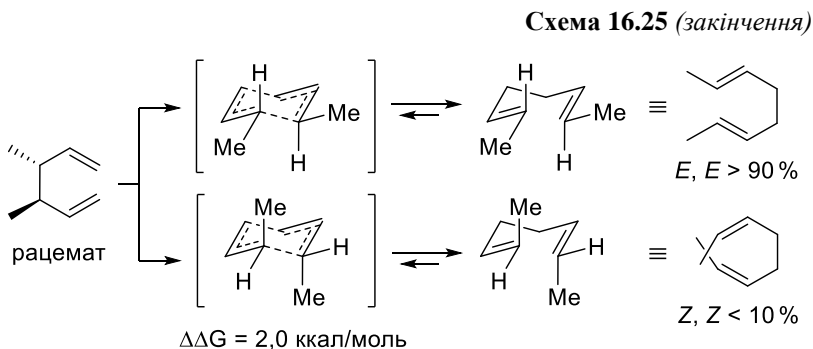
#### 16.4. Перегрупування Коупа: стереоселективність

Просторове розташування замісників біля 3-го та 4-го атомів Карбону субстрату перегрупування Коупа визначає, який із перехідних станів буде найбільш вигідним (схема 16.25), отже, і конфігурацію двох майбутніх кратних зв'язків.

Зауважимо, що в окремих випадках хелатування може змінити стереохімію продукту перегрупування; особливо це стосується аніонного *окси-перегрупування Коупа*, про яке йтиметься нижче в розділі 16.6.

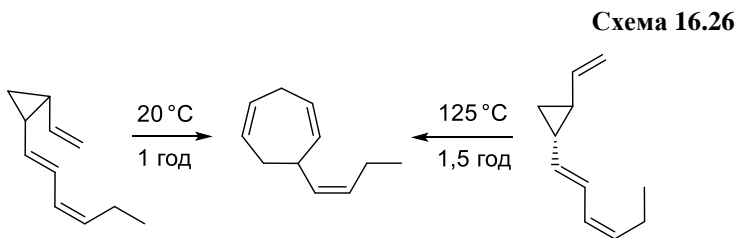
Схема 16.25





### 16.5. Дивінілциклоалкани в перегрупуванні Коупа

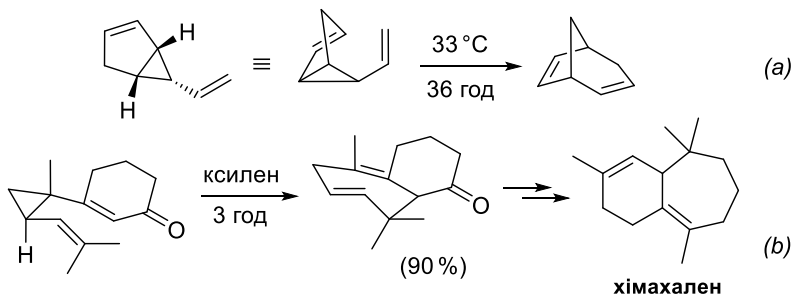
Вочевидь, якщо задіяти в перегрупуванні Коупа дивінілциклоалкани, наслідком реакції будуть сполуки зі збільшенням на 4 розміром циклу та двома ендочиклічними кратними зв'язками. Легкість такого перегрупування визначається, головним чином, просторовими факторами. Так, із двох ізомерних дивінілциклопропанів саме *цис*-ізомер самовільно перегрупується в циклогептадієн уже за кімнатної температури (схема 16.26).



Для *транс*-дивінілциклопропану синхронний процес неможливий, його перегрупування в похідну циклогептадієну відбувається за високих температур (схема 16.26) і має радикальний характер.

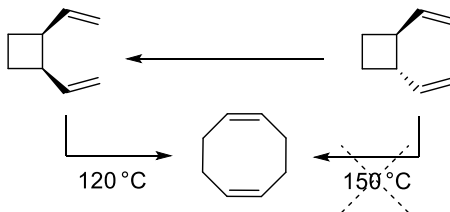
Перегрупування Коупа може бути зручним методом синтезу циклоалкенів, зокрема місткових структур (схема 16.27a) і природних терпеноїдів (схема 16.27b).

Схема 16.27



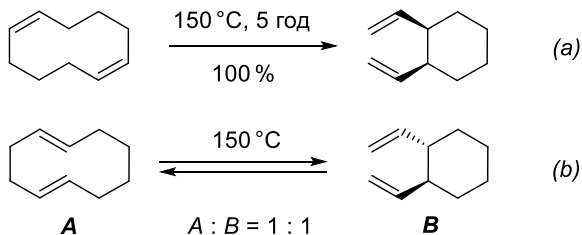
Перегрупування 1,2-дивінілциклобутанів відбувається помітно важче, ніж дивінілциклопропанів. Зокрема, *цис*-1,2-дивінілциклобутан перегрупується в циклоокта-1,5-дієн за 120 °С, а для *транс*-ізомеру така реакція неможлива навіть за більш високої температури – лише після попередньої ізомеризації в *цис*-ізомер (схема 16.28).

Схема 16.28



На відміну від сполук із малим циклом, 1,2-дивінілциклогексани та циклопентани є швидше продуктом перегрупування Коупа, аніж субстратом. Але реакції за їх участю багато в чому залежать від конфігурації молекул.

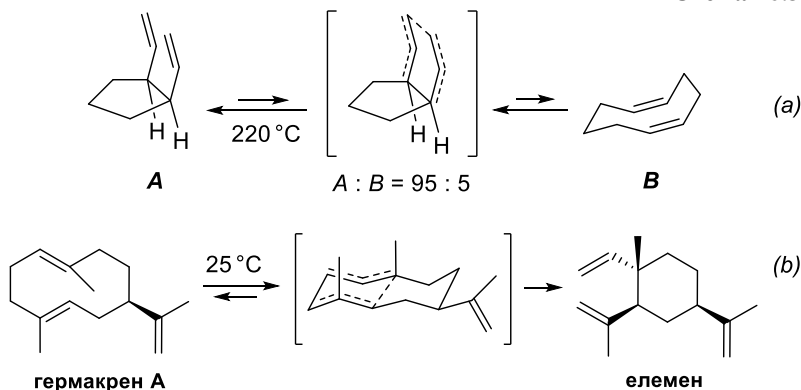
Схема 16.29



Так, *Z,E*-циклодека-1,6-дієн перегрупується в *цис*-1,2-дивінілциклогексан практично повністю (схема 16.29а), а *E,E*-циклодека-1,5-дієн за високої температури існує у вигляді рівноважної суміші із *транс*-1,2-дивінілциклогексаном (схема 16.29б).

Загалом, у випадку циклоалка-1,5-дієнів рівновага між ними й дивінілциклоалканами встановлюється на користь останніх. Типовим прикладом є високотемпературне взаємне перетворення *цис*-1,2-дивінілциклопентану та *Z,Z*-циклонона-1,5-дієну (схема 16.30а); а гермакрен А (терпеноїд із *E,E*-дека-1,5-дієновим циклом) перегрупується в елемен – похідну *транс*-1,2-дивінілциклогексану вже за кімнатної температури (схема 16.30б).

Схема 16.30

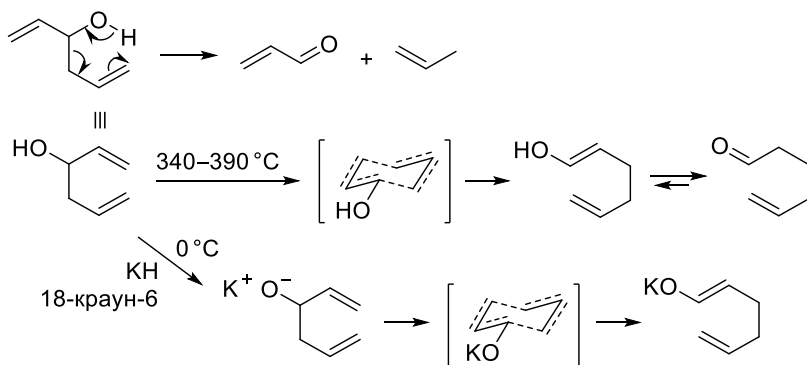


## 16.6. Окси-перегрупування Коупа

Вінілалілкарбіноли перегрупуються за дуже високих температур: не нижче 150 °С, а в більшості джерел наводиться температура 340–390 °С. За цих умов реакція ускладнюється фрагментацією субстрату (схема 16.31). У реакціях цього типу рівновага зміщується в бік продуктів завдяки таутомеризації утвореного вінілового спирту в альдегід або кетон.

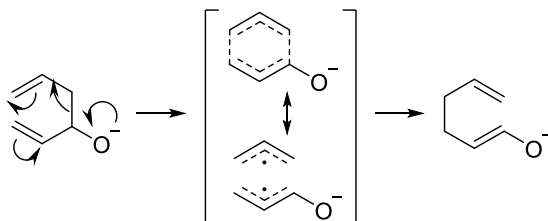
На противагу спиртам, алкоголяти (частіше, калієві) перегрупуються значно легше (схема 16.31), за низьких температур, коли фрагментація неможлива, а швидкість їхнього перетворення, порівняно зі спиртами, збільшується в  $10^{10}$ – $10^{17}$  раз.

Схема 16.31



Ця реакція, відома як *аніонне окси-перегрупування Коупа* (АОК), має велике препаративне значення для синтезу  $\delta,\varepsilon$ -ненасичених альдегідів і кетонів. Легкість АОК пояснюється кращою стабілізацією перехідного стану, що можна зобразити такими граничними структурами:

Схема 16.32



Характер замісників у дієновій системі має великий вплив на енергію активації, значення якої наведено у табл. 16.2, хоча цей фактор є неоднозначним і, в окремих випадках, важко передбачуваним.

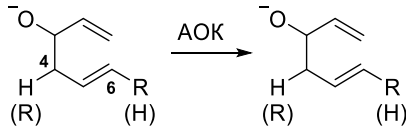
Більша активуюча дія тіоетерного залишку порівняно із оксигрупою може бути пояснена участю атома Сульфуру в стабілізації бірадикального перехідного стану.

Ненасичені замісники у 1-му положенні беруть участь у делокалізації електронної густини в перехідному стані, що суттєво полегшує перегрупування (схема 16.33).



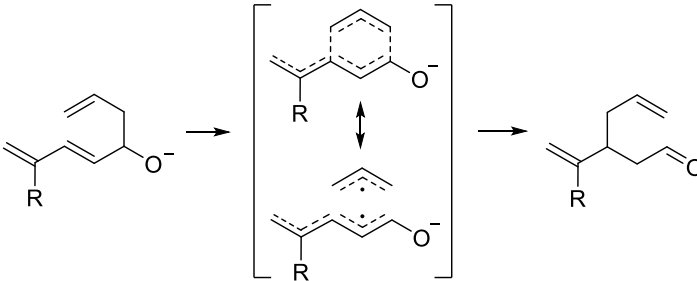
Таблиця 16.2

Вплив замісників у 4-му та 6-му положеннях на АОК



R	Енергія активації, ккал/моль
H	8,3
4-SMe	5,0
6-SMe	5,3–5,6
4-OMe	12,0
6-OMe	8,4–9,3

Схема 16.33

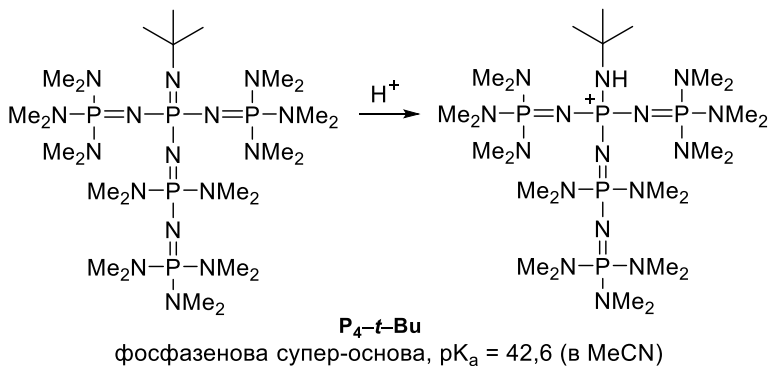
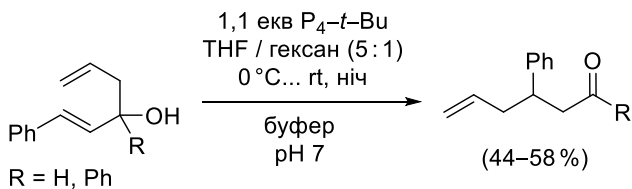


На швидкість АОК суттєво впливає також зв'язування алкогалат-аніону з протиіоном, загальна тенденція зображена на рис. 16.5.



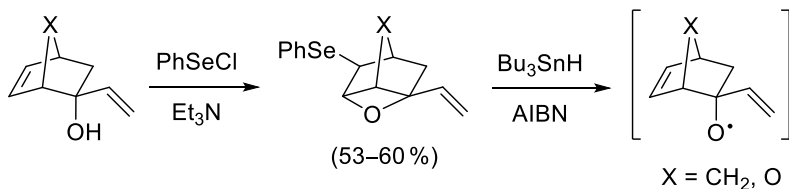
Рис. 16.5

**Схема 16.34**

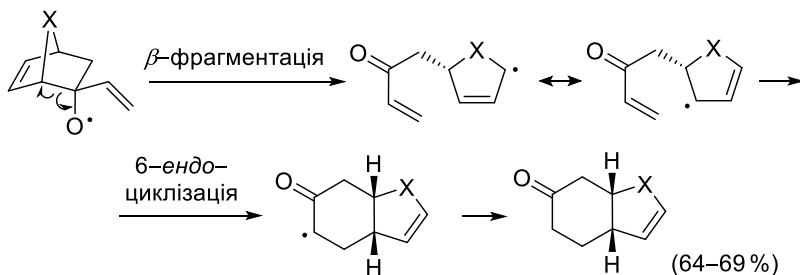


**Схема 16.35**

утворення радикалу:



перегрупування:



Щоб отримати "голий", не зв'язаний із протиіоном алкогولات-аніон, застосовують, зокрема, фосфазенові супер-основи (схема 16.34).

Для АОК є одне суттєве обмеження: два термінальних реакційних центри мають бути зближеними у просторі. Якщо ж цього неможливо досягти, наприклад, у випадку жорстких місткових структур (схема 16.35), альтернативою аніонному перегрупуванню може бути радикальний процес. Ключовою стадією тут буде  $\beta$ -фрагментація радикалу з наступною 6-ендо-циклізацією, як це зображено на схемі 16.35. Там же наведено один із способів генерування радикалу.



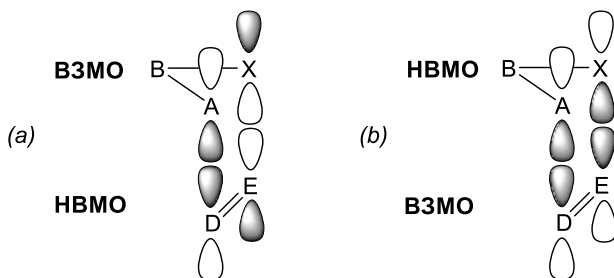
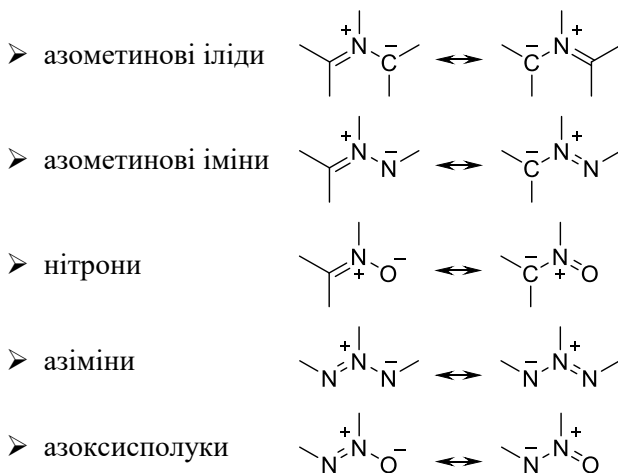
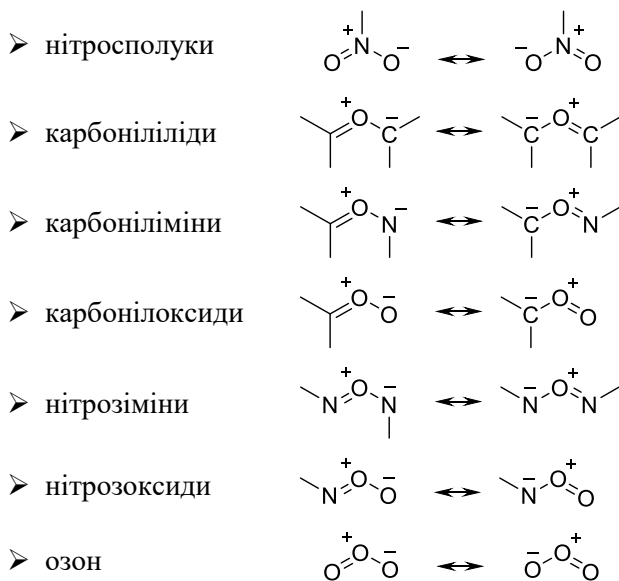


Рис. 17.1

### 17.1. 1,3-Диполярні сполуки

Як було зазначено вище, переважно 1,3-диполярні компоненти [3+2] циклоприєднання належать до алільного типу. В органічному синтезі застосовується багато таких похідних, із яких найбільш популярними можна вважати азометинові іліди, нітрони, карбоніліліди та озон (реакція озонолізу має характер [3+2] циклоприєднання). Нижче подано перелік основних 1,3-диполярних сполук алільного типу:





Дещо меншим є перелік 1,3-диполярних сполук пропаргільного типу; із цієї групи реагентів частіше застосовують нітрилоксиди, діазоалкани та азиди:



## 17.2. Аналіз молекулярних орбіталей

Вибір між двома варіантами комбінації орбіталей у циклопрієднанні (рис. 17.1) визначається різницею енергій ВЗМО та НВМО реагуючих компонентів. Тут можна виділити три типи реакцій (рис. 17.2).

У випадку, коли енергетичні рівні 1,3-дипольної сполуки (скорочено – *диполь*) знаходяться вище за енергетичні рівні дипольрофіла (наприклад, *алкену*), то різниця між енергіями ВЗМО диполя та НВМО алкену менша, ніж різниця енергій НВМО диполя та ВЗМО алкену (рис. 17.2a); і реалізується перекриття орбіталей, зображене на рис. 17.1a. За цією схемою з алкенами реагують переважно азометинові іліди, азометинові іміни та нітриліліди, тобто, диполі із одним гетероатомом (порівняно із диполями, що включають два чи три гетероатома, енергія їх орбіталей досить висока). Для такого типу взаємодії оптимальною буде наявність в диполі електронодонорних замісників, які підвищують енергію орбіталей, а в алкени – електроноакцепторних.

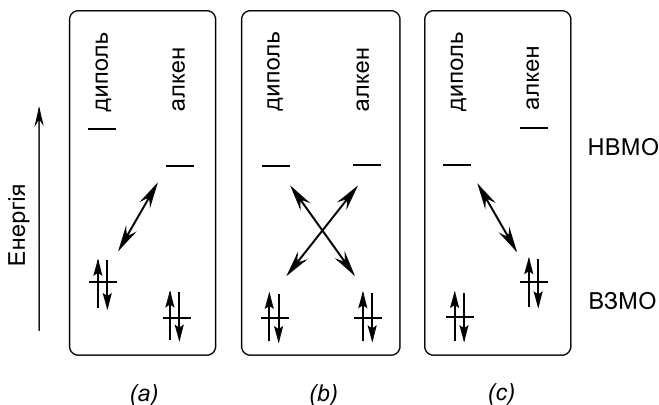


Рис. 17.2

У випадку електронозбідненого диполя різниця між енергіями НВМО диполя та ВЗМО алкену буде меншою за різницю енергій НВМО диполя та ВЗМО алкену (рис. 17.2c), і ми матимемо справу із зображеним на рис. 17.1b перекриттям орбіталей;

такий стан речей реалізується, зокрема, у циклоприєднанні за участю озону та N<sub>2</sub>O (диполі з великою кількістю гетероатомів і низькими енергіями орбіталей). Такому типу взаємодії сприятиме наявність електроноакцепторних замісників у диполі та електронодонорних у алкені (ситуація буде протилежною тій, що схематично наведена на рис. 17.2а).

Якщо енергії НВМО / ВЗМО диполя та алкену близькі (рис. 17.2b), реалізуватимуться обидва варіанти перекриття орбіталей будуть, як це відбувається в реакціях за участю, наприклад, нітронів і нітрилоксидів; вплив електронних факторів у таких процесах не буде таким суттєвим.

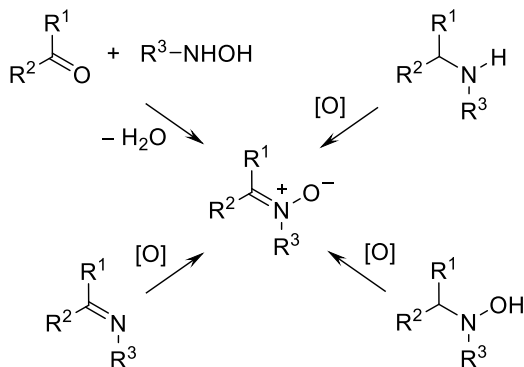
### 17.3. Нітрони у [3+2] циклоприєднанні

#### 17.3.1. Одержання нітронів.

##### Особливості циклоприєднання за їх участю

Нітрони – досить популярні реагенти для [3+2] циклоприєднання; відома ціла низка підходів до їхнього одержання.

Основний метод синтезу нітронів – взаємодія *N*-заміщених гідроксиламінів із карбонільними сполуками, тобто альдегідами та кетонами (схема 17.2).



Ряд методів одержання нітронів ґрунтується на окисненні деяких нітрогеновмісних похідних. Наприклад, окиснення імінів до нітронів є по суті утворенням фрагменту *N*-оксиду, тому, як

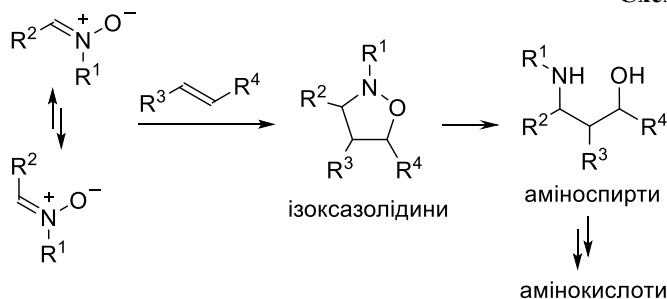


і більшість подібних реакцій, відбувається під дією надкислот, наприклад МСРВА (схема 17.2).

*N,N*-Діалкілгідроксиаміни окиснюються до нітронів надкислотами й оксидами металів у вищих ступенях окиснення (HgO, MnO<sub>2</sub>); за допомогою аналогічних реагентів, але в більш жорстких умовах можна окиснити відповідні аміни.

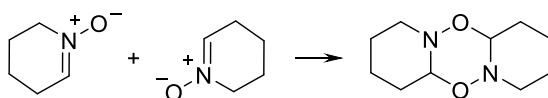
Нітрони добре реагують із моно- та дизаміщеними алкенами; найбільше прикладів [3+2] циклоприєднання до нітронів відомо за участю алкенів із електроноакцепторними замісниками, хоча наявність таких груп не є обов'язковою для успішного перетворення. Якщо в одному з бічних ланцюгів нітрону є кратний зв'язок, може відбутися внутрішньомолекулярне [3+2] циклоприєднання.

Схема 17.3



У реакції нітронів зі звичайними алкенами утворюються ізоксазолідини (схема 17.3), що можуть бути в подальшому розщеплені до аміноспиртів (або перетворені на амінокислоти). Вочевидь, цей процес має велике препаративне значення, але потрібно враховувати певні труднощі. Так, нітрони з різними замісниками при першому атомі Карбону існують фактично у вигляді рівноважної суміші *E*- та *Z*-ізомерів, що інколи робить непередбачуваною стереохімію продукту. Також потрібно враховувати такий типовий для нітронів побічний процес, як димеризація (на схемі 17.4 наведено приклад димеризації циклічного нітрону).

Схема 17.4

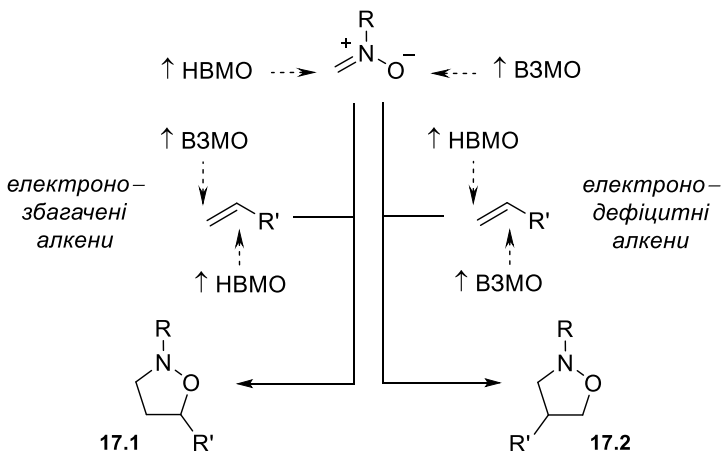


### 17.3.2. Регіо- та стереоселективність [3+2] циклоприєднання за участю нітронів

Оскільки нітрони належать до несиметричних 1,3-дипольних сполук, їхнє циклоприєднання до алкенів із різними замісниками потенційно може дати два регіоізомерних продукти. Для передбачення найбільш ймовірного напрямку реакції, а, отже, і будови основного продукту, слід оцінити атомні коефіцієнти ВЗМО та НВМО в активних положеннях реагентів.

В молекулі нітроні найбільшими (позначено як  $\uparrow$ ) є коефіцієнт ВЗМО на електронозбагаченому атомі Оксигену та, відповідно, НВМО – на атомі Карбону (схема 17.5); а у випадку алкенів ситуація не така однозначна.

Схема 17.5



Коефіцієнти молекулярних орбіталей на атомах Карбону кратного зв'язку в монозаміщеному етилені залежать передусім від характеру замісника (схема 17.5). В електронозбагачених алкенах ( $R = \text{EDG}$ ) на термінальному атомі Карбону найбільшим є коефіцієнт ВЗМО, а на Карбоні, зв'язаному із замісником  $R$ , – НВМО. Отже, при циклоприєднанні до нітроні термінальний атом Карбону алкену буде зв'язуватися із Карбоном нітроні, а заміщений атом Карбону алкену – із атомом Оксигену нітроні (схема 17.5), внаслідок чого утвориться ізоксазолідин **17.1**.

Альтернативний регіоізомер **17.2** переважатиме в реакціях за участю електронозбіднених алкенів ( $R = \text{EWG}$ ) (схема 17.5).

Неважко помітити, що в зображених на схемі 17.5 продуктах є асиметричний атом Карбону, отже, реальна кількість можливих продуктів більша. У загальному випадку (схема 17.3), коли й у нітроні, й у алкені замісники біля реакційних центрів різні, у кожному з регіоізомерів наявні до трьох хіральных центрів. Звісно, і тут не обходиться без певних закономірностей. Так, стереохімія алкенового фрагменту зберігається; тобто, із *транс*-алкєну утвориться продукт із *транс*-розташуванням замісників  $R^3$  та  $R^4$ . Відносне розташування замісників у фрагменті нітрону також зберігається; але, оскільки *E*- та *Z*-ізомер нітрону можуть взаємно перетворюватись, для стереоселективності реакції важливо, щоб переважала одна із форм. Надійними в цьому плані є лише циклічні нітрони.

Загалом, діастереоселективність таких реакцій може змінюватись в широких межах: від високої до повної її відсутності; і твердження "...this subject is too complex and diverse to set out any general rules..." (2003 p.) досі залишається актуальним.

#### 17.4. Карбоніліліди в [3+2] циклоприєднанні

Стабільність карбонілілідів (рис. 17.3), сполук із високою реакційною здатністю, визначається характером замісників біля електронозбагачених атомів Карбону. Очевидно, за наявності електроноакцепторних груп, наприклад, ацильної, карбоніліліди будуть стабілізованими. Одним із найбільш стійких похідних цього класу є оксидопірилій (рис. 17.3).

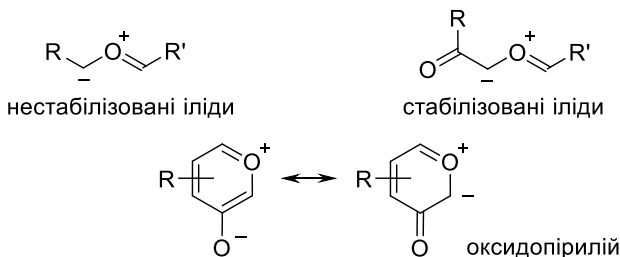
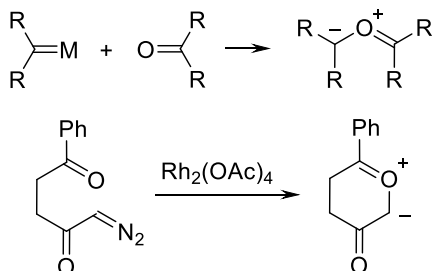


Рис. 17.3

Генерують карбоніліліди взаємодією алкіліденових похідних, що, у свою чергу, можуть бути одержані з діазоалканів, із альдегідами або кетонами. На схемі 17.6 ця реакція подана в загальному вигляді, а також наведено застосування даного підходу для синтезу стабілізованого циклічного карбоніліліду.

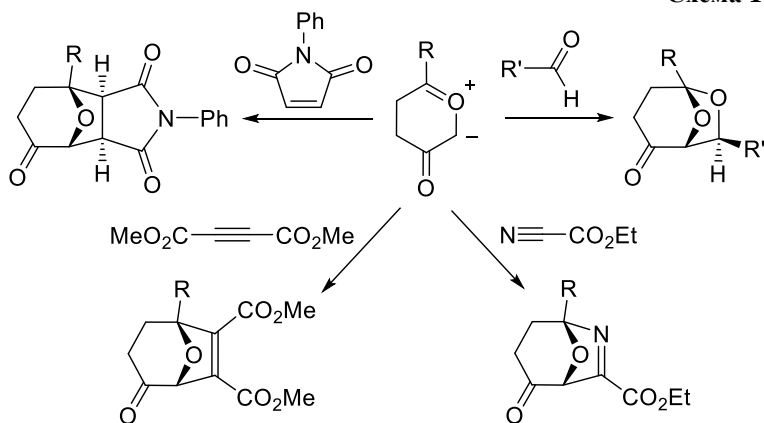
Схема 17.6



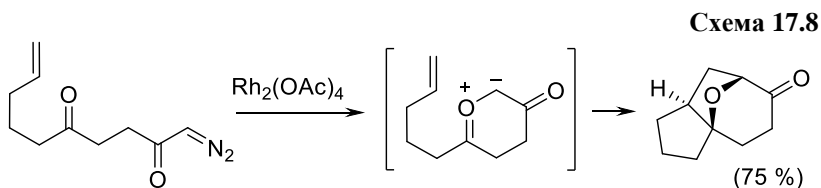
Карбоніліліди добре реагують зі сполуками, що містять подвійні та потрійні зв'язки Карбон–Карбон або Карбон–гетероатом. Ці 1,3-дипольні сполуки мають лише один гетероатом (Оксиген), тому енергія їхніх орбіталей досить висока, отже, оптимальною для них буде взаємодія зі сполуками з електронодефіцитними подвійними чи потрійними зв'язками, що відповідає рис. 17.2а.

Синтетичні можливості карбонілілідів на прикладі циклічної похідної показано на схемі 17.7.

Схема 17.7

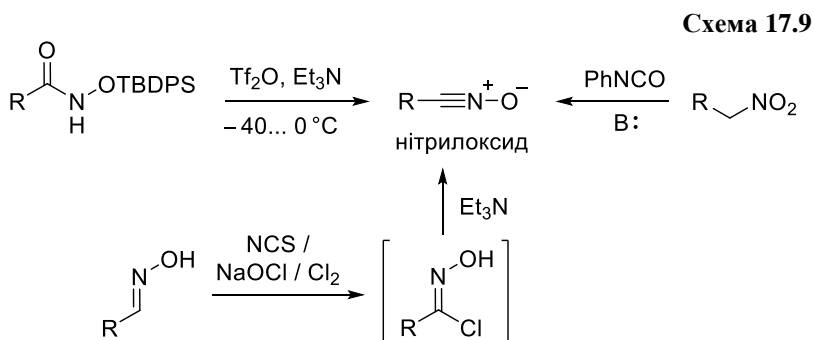


Нагадаємо, що циклоприєднання може відбуватися і внутрішньомолекулярно; в цьому випадку один із фрагментів поліфункціональної вихідної сполуки формує карбонілілід, який відразу реагує з наявним у молекулі кратним зв'язком (схема 17.8); у цьому випадку подвійний зв'язок алкену може бути й не активованим.



### 17.5. [3+2] Циклоприєднання за участю нітрилоксидів

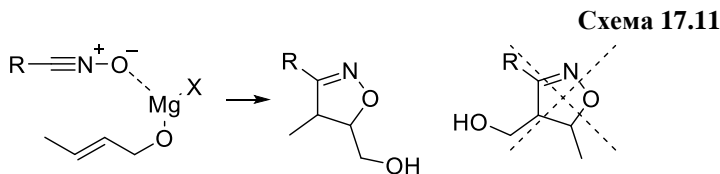
Популярність нітрилоксидів як 1,3-диполярних реагентів обумовлена не лише їхньою високою реакційною здатністю стосовно багатьох типів диполярофілів, але і їх відносною доступністю. Є три основні шляхи генерування таких похідних. Найстаріша методика полягає в окисному хлорюванні альдоксимів і наступному дегідрогалогенуванні *N*-гідроксимідоїлхлоридів (хлорооксимів) під дією основи. Схожий метод використовує дегідратацію похідних гідроксамових кислот у різноманітних її варіаціях.





[3+2] Циклоприєднання нітрилоксидів та алкенів належить до другого типу взаємодії (рис. 17.2), отже, вплив електронних факторів на ефективність реакції не є однозначним (рис. 17.4).

Унаслідок циклоприєднання до нітрилоксиду алкену відносна конфігурація його замісників зберігається. Особливо великий вплив на стереоселективність [3+2] реакції за участю нітрилоксидів мають стеричні фактори. Що стосується регіоселективності процесу, то, окрім загальних закономірностей, аналогічних викладеним вище для нітронів (див. схема 17.5), потрібно враховувати можливість координаційної взаємодії між реагентами, як це відбувається, зокрема, у реакції між нітрилоксидом та алкоголятом алільного типу (схема 17.11).



## 17.6. Діазоалкани як вихідні речовини для синтезу 1- та 2-піразолінів

У діазометані й інших діазоалканах без електроноакцепторних замісників на електронозбагаченому атомі Карбону високий коефіцієнт ВЗМО, тому багато з реакцій за його участю демонструють непогану регіоселективність. Якщо дипольофілом виступає алкен, наявність електроноакцепторного замісника біля кратного зв'язку значно полегшує циклоприєднання до діазоалкану і, крім того, підвищує регіоселективність. Так, атом Карбону алкену, зв'язаний із електроноакцепторним замісником, приєднується переважно до атома Нітрогену діазоалкану (рис. 17.5).

Коли в діазоалкані з'являється замісник електроноакцепторного характеру, коефіцієнти ВЗМО та НВМО на реакційних центрах майже вирівнюються, і реалізуються обидва варіанти взаємодії. Нарешті, у реакціях за участю стабілізованих діазоалканів із двома електроноакцепторними замісниками регіо-

селективність обернена до зображеної на рис. 17.5, і такі стабілізовані діазоалкани краще взаємодіятимуть з електронозбагаченими алкенами.

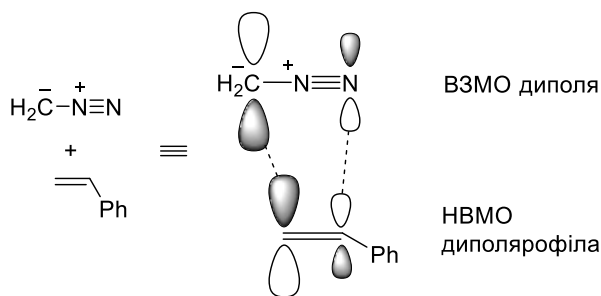
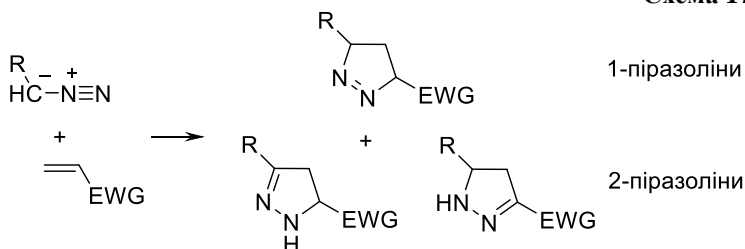


Рис. 17.5

Продуктами циклоприєднання за участю діазоалканів та алкенів є піразоліни. У загальному випадку за умови різних замісників у вихідних реагентах можливе утворення трьох ізомерних продуктів, що відрізняються розташуванням кратного зв'язку в циклі (схема 17.12). Синтетична цінність утворених піразолінів обумовлена можливістю їхніх подальших перетворень.

1-Піразоліни (кратний зв'язок розташований між двома атомами Нітрогену) схильні до перегрупування в більш стійкі 2-піразоліни, та все ж іноді можуть бути виділені. Якщо можливе елімінування, 1-піразоліни можуть перетворюватися на відповідні піразоли. Однак більшу цікавість 1-піразоліни викликають як вихідні речовини для утворення циклопропанів.

Схема 17.12

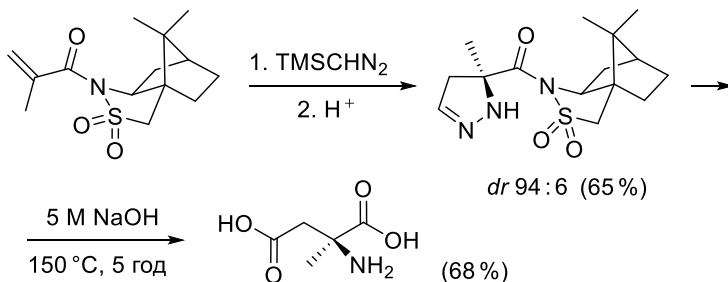


Із 2-піразолінів внаслідок термічного або фотохімічного розкладу також можна добути циклопропани, хоча реакція відбувається суттєво важче, ніж для 1-піразолінів. Будучи фактично циклічними



гідразонами, 2-піразоліни відновлюються до піразолідинів. Є кілька варіантів ароматизації 2-піразолінів до піразолів: галогенування з подальшим елімуванням, обробка DDQ тощо. Особливістю 2-піразолінів є можливість розкриття циклу та утворення поліфункціональних сполук, наприклад, амінокислот (схема 17.13).

Схема 17.13

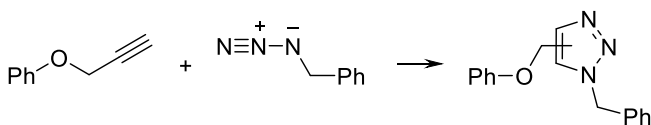


## 17.7. Циклопрієднання азидів та алкінів

### 17.7.1. Циклопрієднання за Хьюсеном

Взаємодія азидів і алкінів відіграє значну роль в хімії 1,2,3-триазолів і вважається одним із "класичних" варіантів циклопрієднання. Одним із перших перетворень такого типу є реакція Хьюсена (1963 р.) між фенілпропаргіловим етером та бензилазидом (схема 17.14).

Схема 17.14



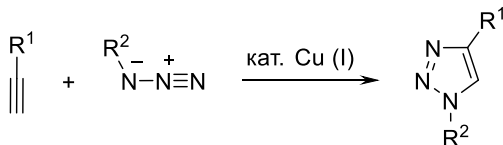
Зараз такі реакції проводять при каталізі солями Купруму (I) і належать вони до сфери "клік-хімії", що означає:

- високі виходи;
- широку сферу застосування;
- високу стереоспецифічність;
- малу частку побічних процесів;
- м'які умови перебігу реакції.

### 17.7.2. Циклоприєднання азидів та алкінів: каталіз солями Купруму (I)

Загальна схема купрум-каталізованої реакції між азидами і алкінами виглядає наступним чином:

Схема 17.15



На практиці перелік необхідних складників більший, оскільки процес вимагає присутності основи, лігандів (для стабілізації  $\text{Cu}^+$ ) і відновника, що також запобігає окисненню Купруму (I) до Купруму (II); також є деякі обмеження, що стосуються розчинника, наприклад, ацетонітрил не підходить, оскільки він може скласти конкуренцію диполярофілу. Отже, окрім реагуючих речовин, купрум-каталізоване циклоприєднання між азидами та алкінами може залучати наступні компоненти:

- *сіль Купруму (I)*:  $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuI}$ ;  $\text{Cu/Cu}(\text{OAc})_2$ ;
- *ліганд*: 2,6-лутидин, піридин, TMEDA, TBTA (рис. 17.6);
- *стабілізатор Купруму (I)*: аскорбінова кислота та її солі;
- *основа*: DIPEA, триетиламін;
- *розчинник*: спирти, DMSO, DMF, *t*-BuOH, ацетон; суміші вказаних розчинників із водою.

Як не парадоксально, механізм взаємодії азидів та алкінів у присутності  $\text{Cu}^+$  – не є синхронним циклоприєднанням. Ключовою стадією цієї реакції є не-синхронне утворення циклічного шестичленного інтермедіату, який лише на наступній стадії перегрупується в 1,2,3-триазол шляхом відновного елімінування Купруму (схема 17.16).

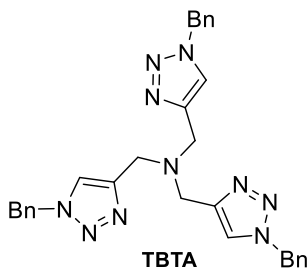
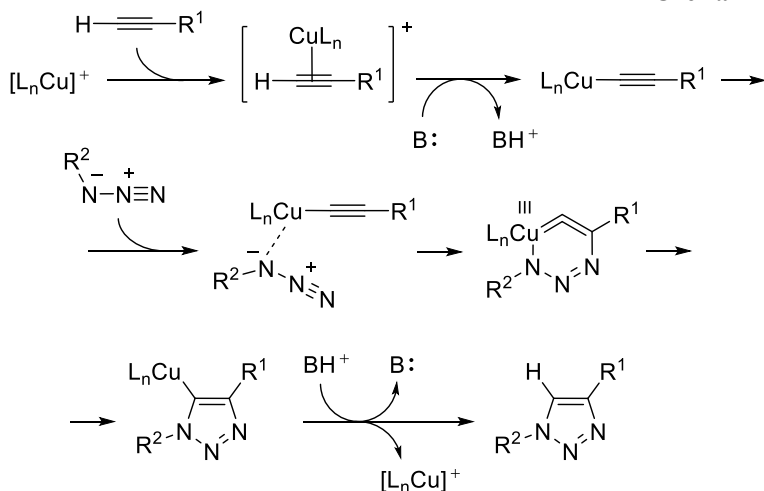


Рис. 17.6

Схема 17.16



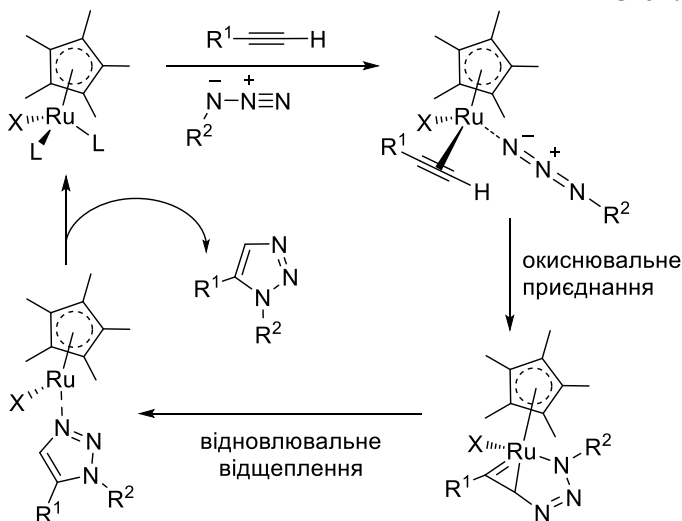
Уточнимо, що в каталізоване солями Купруму (I) циклоприєднання з азидами, з огляду на механізм, вступають лише термінальні алкіни, утворюючи при цьому 1,4-дизаміщені 1,2,3-триазоли.

### 17.7.3. Циклоприєднання азидів та алкінів: рутенієва модифікація

Використання рутенієвих каталізаторів допомагає вирішити ряд проблем, із якими стикається купрум-каталізоване циклоприєднання. Один із лігандів у таких каталізаторах – пентаметилциклопентадієніл-аніон ( $\text{Cp}^*$ ), з яким центральний атом утворює  $\pi$ -комплекс; отже, після координації до Рутенію фрагменти азида й алкіну будуть просторово зближені й певним чином орієнтовані. Саме це обумовлює ряд важливих наслідків.

По-перше, будова проміжного комплексу Рутенію визначає регіоселективність процесу, і за взаємодії між азидами та термінальними алкінами утворюються 1,5-дизаміщені 1,2,3-триазоли (схема 17.17). По-друге, у реакцію можна залучити не лише моно-, але й дизаміщені алкіни, оскільки Рутеній зв'язує алкін (схема 17.17) у вигляді  $\pi$ -комплексу (на відміну від Купруму (I), що утворює ацетиленід, схема 17.16).

Схема 17.17



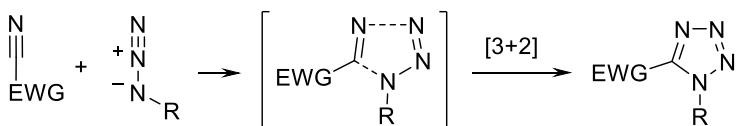
Із рутенієвих каталізаторів для синтезу триазолів із азидів та алкінів застосовують  $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$ ,  $Cp^*Ru(COD)$ ,  $Cp^*[RuCl_4]$  тощо.

## 17.8. Синтез тетразолів

Велику роль реакції [3+2] циклоприєднання відіграють у хімії тетразолів – збагачених гетероатомами циклів, які важко отримати в інший спосіб, окрім циклоприєднання.

Вихідними речовинами в цьому синтезі можуть бути азиди та нітрили (оптимально – ацил- і сульфонілціаніди) або ізонітрили, хоча останні використовують рідше.

Схема 17.18

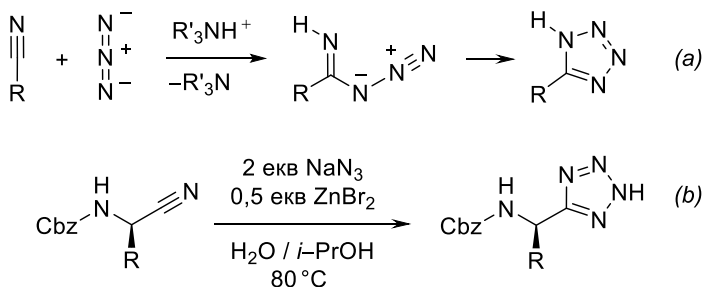


EWG =  $RSO_2$ ,  $RC(O)$  тощо

У реакціях за участю нітрилів із електроноакцепторним фрагментом досить висока регіоселективність: утворюється тетразол з електроноакцепторною групою в 5-му положенні (схема 17.18).

Якщо потрібно синтезувати тетразол без замісника біля атома Нітрогену, 1,3-диполярною сполукою буде азид-аніон, а реакцію проводять у присутності слабкої кислоти, наприклад, гідрохлориду аміна (схема 17.19а); щоправда, для такого випадку доведеним є несинхронний механізм.

**Схема 17.19**



Кислотність тетразольного циклу близька до карбонових кислот, тому цей гетероцикл вважається біоізомером карбоксильної групи й нерідко зустрічається у структурі синтетичних лікарських засобів. Замінити карбоксильну групу на тетразольний цикл можна, перетворивши її попередньо на нітрильну; приклад синтезу похідної тетразолу на основі нітрилу оптично чистої  $\alpha$ -амінокислоти зображено на схемі 17.19б.

## 17.9. Азометинові іліди

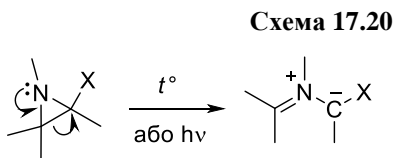
### 17.9.1. Методи генерування азометинових ілідів

Як було сказано вище, азометинові іліди є одними з найбільш часто використовуваних 1,3-диполярних сполук алільного типу. Своєю популярністю ці реагенти завдячують як широким синтетичним можливостям, так і різноманіттю способів їхнього

одержання. Нижче буде висвітлено такі методи генерування азометинових ілідів як:

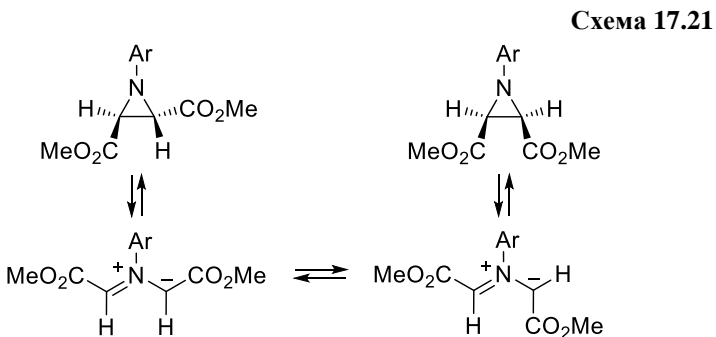
- генерування з азиридинів;
- реакція імінів із карбенами;
- таутомеризація імінів;
- депротонування імінієвих солей;
- депротонування імінів;
- генерування декарбоксілюванням амінокислот;
- розклад похідних оксазолінів / оксазолідинів;
- десилілювання / дестанування.

Розкриття азиридинового циклу – електроциклічна реакція, що приводить до утворення азометинових ілідів, відбувається при сильному нагріванні або опроміненні (схема 17.20). За певних умов цей процес може бути оборотним.



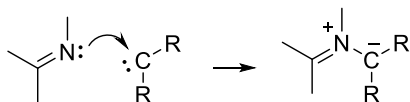
Жорсткі умови реакції обмежують застосування цього методу: так можна отримати лише стабілізовані іліди з електроноакцепторними замісниками, а типовими субстратами є естери азиридин(ди)карбонових кислот.

Хоча перетворення азиридинів на азометинові іліди має стереоспецифічний характер, ізомерні іліди можуть взаємно перетворюватися. Загальну схему перебігу процесу проілюстровано для тризаміщених азиридинів на схемі 17.21.



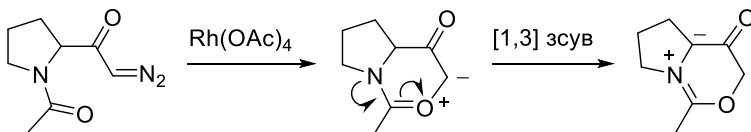
Проста, на перший погляд, реакція між імінами (донорами електронної пари) і карбенами (електрофілами) (схема 17.22) на практиці може бути застосована лише до обмеженого кола реагентів. Цікаво зазначити, що продуктом взаємодії імінів із дифлуорокарбеном є ілід, а з дихлорокарбеном – азиридин.

Схема 17.22



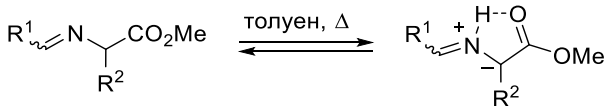
До цієї групи методів можна віднести також циклізацію, що відбувається через утворення карбоніліліду та супроводжується [1,3] зсувом (схема 17.23).

Схема 17.23



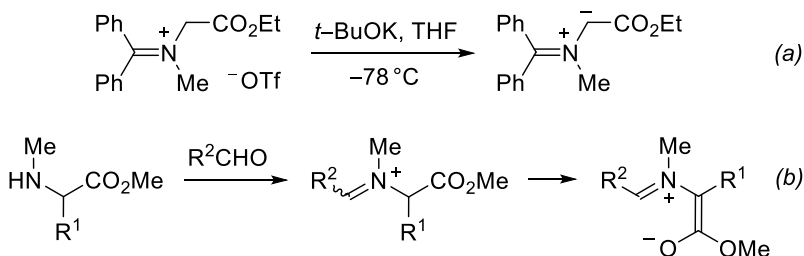
Однією з можливих таутомерних форм альдімінів є азометиновий ілід; для деяких похідних вміст цього таутомеру буде достатнім для практичних потреб. У такий спосіб можна генерувати лише стабілізовані іліди, у яких є можливість утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку за участю фрагменту  $\text{NH}^+$  (схема 17.24).

Схема 17.24



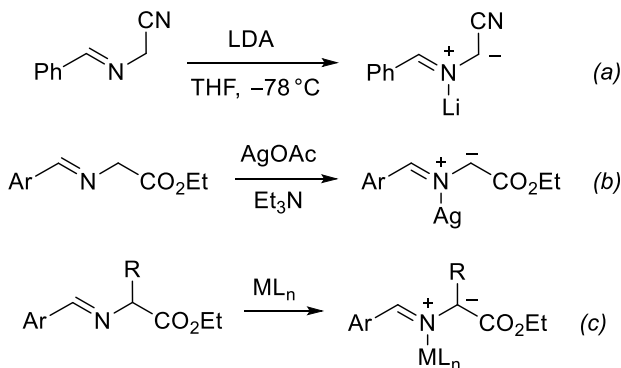
Утворення азометинових ілідів унаслідок депротонування імінієвих солей відбувається в м'яких умовах, хоча й тут переваги мають сполуки, що утворюють стабілізовані іліди, зокрема, похідні  $\alpha$ -амінокислот (схема 17.25). Варто уточнити, що в таких ілідах негативний заряд зосереджено переважно на атомі Оксигену карбонільної групи (схема 17.25b).

Схема 17.25



Депротонування некватернізованих імінів може полегшуватися завдяки координації за атомом Нітрогену катіона металу (схема 17.26), особливо за умови утворення стабілізованого іліду. Умови цього перетворення можуть бути досить різноманітними: від дії сильних основ на зразок LDA за низьких температур (схема 17.26a) до порівняно слабких органічних основ у присутності солей Аргентуму (схема 17.26b); можна застосовувати комплекси металів (схема 17.26c).

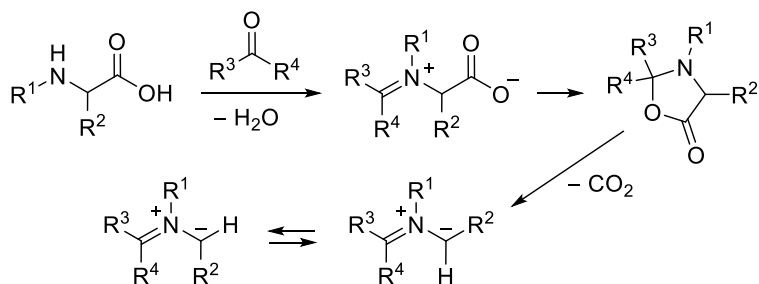
Схема 17.26



Досі розглядалися способи, більше придатні для генерування стабілізованих азометинових ілідів. Одержати їхні нестабілізовані аналоги можна, зокрема, шляхом декарбоксілювання імінієвих солей  $\alpha$ -амінокислот. У цю реакцію можна залучити широке коло сполук із різноманітними замісниками, а декарбоксілювання зазнає циклічний ізомер – оксазолідинон (схема 17.27).



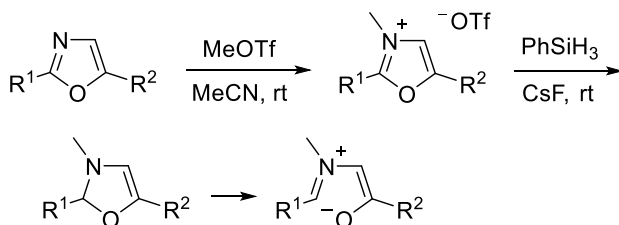
Схема 17.27



Від реакцій за участю заміщених нестабілізованих ілідів не слід завжди очікувати високої стереоселективності через їхні швидкі конформаційні перетворення (схема 17.27).

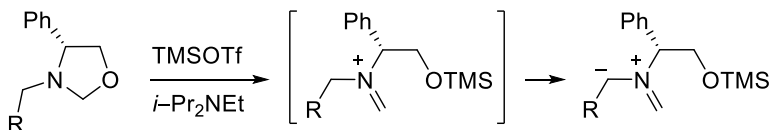
Оксазоліни й оксазолідини можна перетворити на іліди розщепленням циклу між  $O^1$  та  $C^2$ . Унаслідок розкриття оксазолінів утворюється стабілізований ілід, у якому негативний заряд зосереджено на атомі Оксигену (схема 17.28).

Схема 17.28



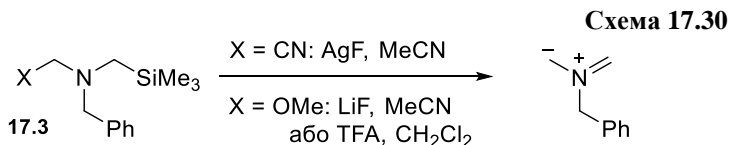
Розкриття оксазолідинового циклу можна здійснити у присутності силілюючих агентів (схема 17.29), при цьому ендциклічний атом Оксигену переходить у форму силільного етеру.

Схема 17.29

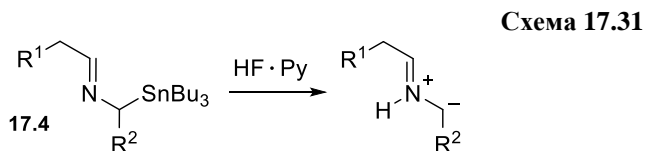


Утворити іліди можна з метиламіносиланів загальної формули **17.3** (схема 17.30), де  $X$  – група, здатна відщепитися у вигляді порівняно стабільного аніона. Умови процесу залежать від хара-

ктеру цього нуклеофуга, декілька варіантів наведено нижче. Варто згадати, що цей тип перетворень отримав помітне висвітлення в наукових роботах українських хіміків-органіків.



Дестанування похідних **17.4** (схема 17.31), імовірно, є одним із найбільш надійних способів синтезу нестабілізованих ілідів. Однак на заваді широкого використання цієї методики постають труднощі одержання вихідних стананів та висока токсичність цих реагентів.



### 17.9.2. Реакції азометинових ілідів

Для оцінки реакційної здатності азометинових ілідів відносно різних за характером дипольрофілів можна скористатися енергетичною діаграмою, зображеною на рис. 17.7.

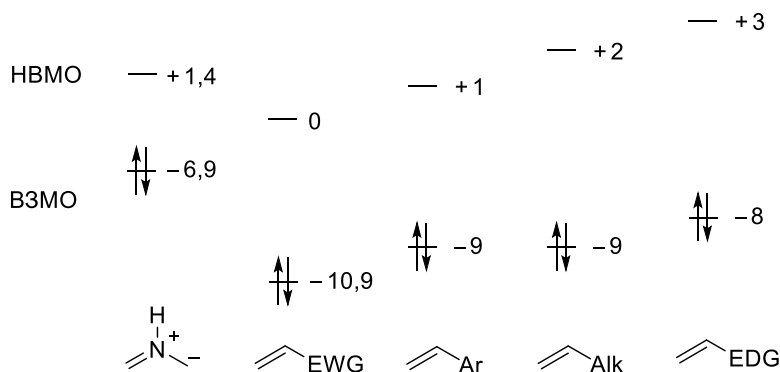
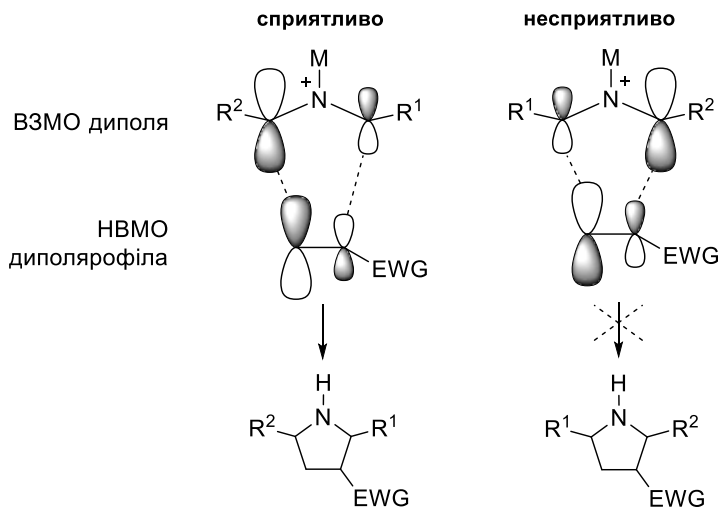


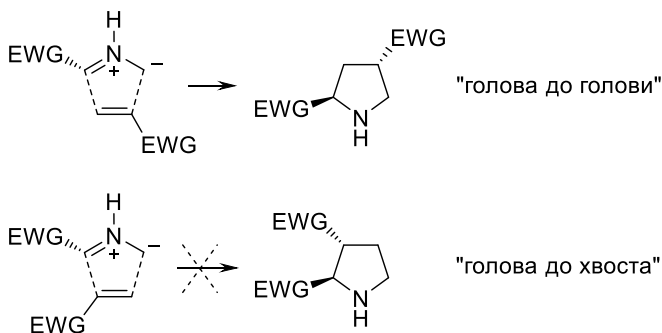
Рис. 17.7

При взаємодії азометинового іліду та алкєну з електроноакцепторним замісником реалізуватиметься перекриття між ВЗМО диполя та НВМО алкєну (див. вище рис. 17.2а). На рис. 17.8 показано, як ця закономірність позначається на регіоселективності процесу ( $R^2$  – замісник, що сприяє більшому вкладу ВЗМО).



**Рис. 17.8**

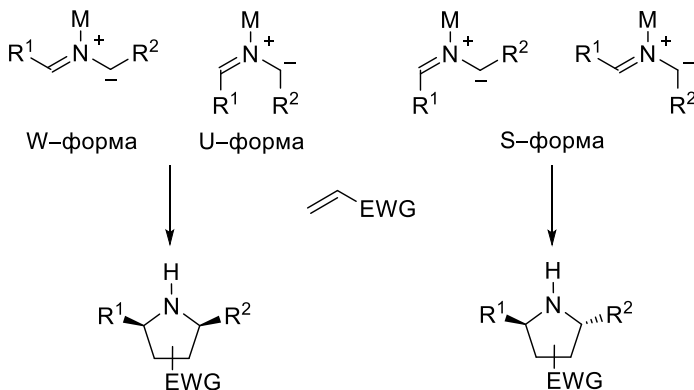
Якщо і в алкєні, і в іліді є лише один бічний замісник (рис. 17.9), то до таких регіоселективних реакцій можуть застосовуватися терміни "голова до голови" та "голова до хвоста".



**Рис. 17.8**

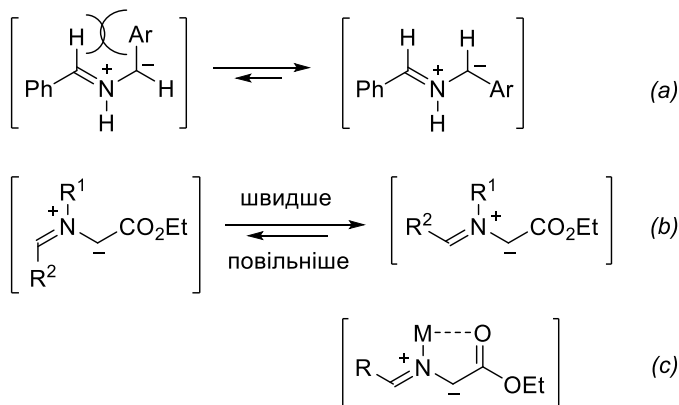
Хоча вище викладене видається цілком логічним та однозначним, стеричні особливості реагуючих речовин можуть кардинально змінити регіоселективність циклоприєднання.

Схема 17.32

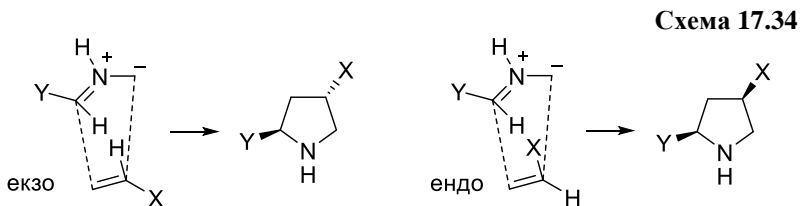


Азометинові іліди можуть існувати в кількох конформаціях, форма яких багато в чому визначає стереохімію продукту циклоприєднання. Загалом, відносно розташування замісників зберігається; так, із W- та U-форми іліду утворюються продукти із *цис*-розташуванням замісників, а із обох S-форм – *транс*-продукти (схема 17.32, для продукту наведено один із енантіомерів).

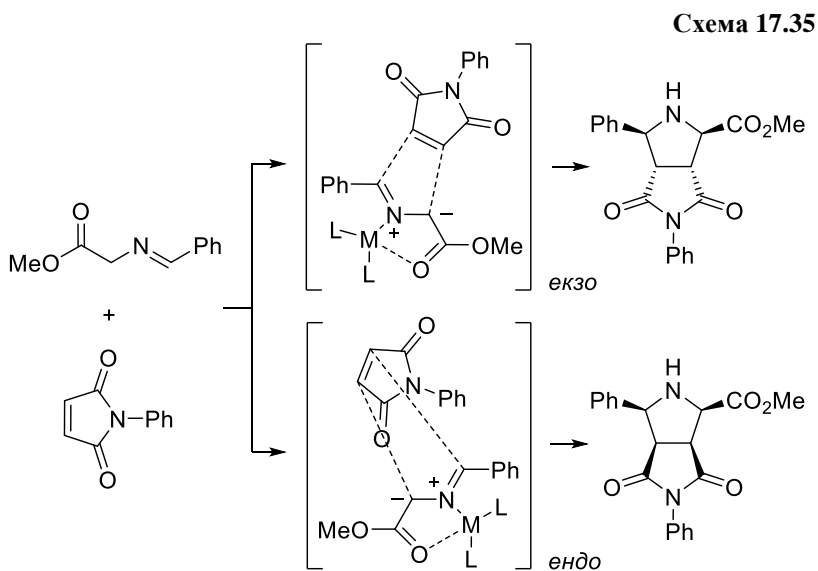
Схема 17.33



Хоча між різними формами іліду існує рівновага, в окремих випадках одна із конформацій буде переважати. Із можливих варіантів більш сприятливою буде форма, у якій мінімізовано стеричне відштовхування (схема 17.33a), або форма, яка надто повільно перетворюється в альтернативні конформери (схема 17.33b), а також структури, стабілізовані хелатуванням (схема 17.33c), внутрішньомолекулярними водневими зв'язками тощо.



На конфігурацію продуктів циклоприєднання впливає також будова перехідного стану. Розрізняють *екзо*- та *ендо*-перехідний стан реакцій [3+2], за реалізації яких утворюються продукти, відповідно, із *транс*- або *цис*-конфігурацією (схема 17.34); зазвичай, із огляду на стеричний чинник, переважає *екзо*-адукт, хоча є багато винятків.

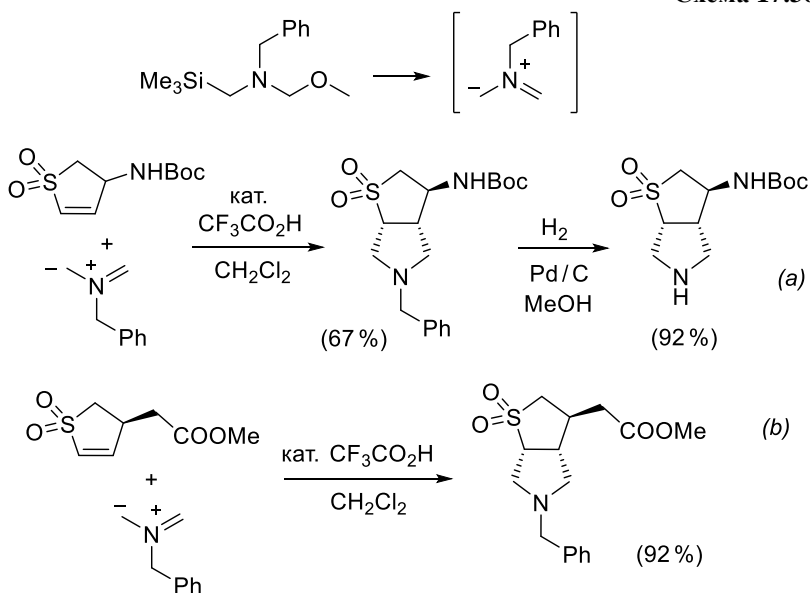


Наприклад, ця закономірність реалізується під час взаємодії між *N*-фенілмалеїмідом і стабілізованим ілідом з фіксованою хелатуванням конформацією (схема 17.35).

За наявності в одній із молекул, що реагують, елементу хіральності поблизу реакційних центрів часто внаслідок циклоприєднання утворюється переважно один із діастереомерів, звичай, більш стерично вигідний.

На схемі 17.36 наведено приклади діастереоселективного синтезу хіральных амінів та амінокислот – похідних пергідротієно[2,3-*c*]піролу-1,1-діоксиду.

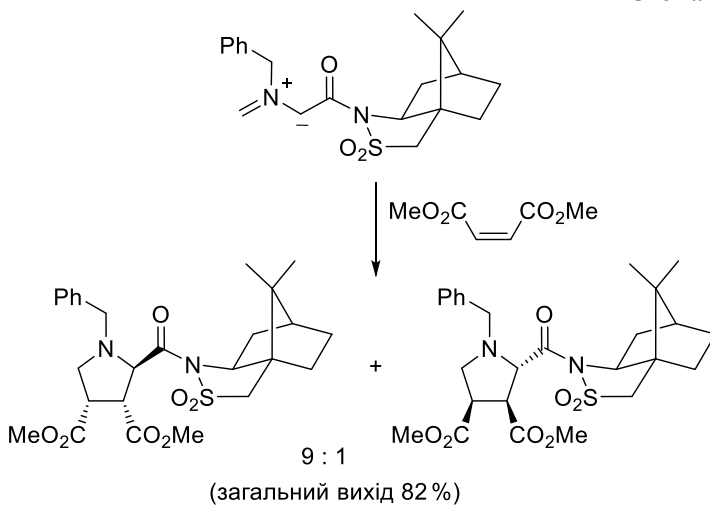
Схема 17.36



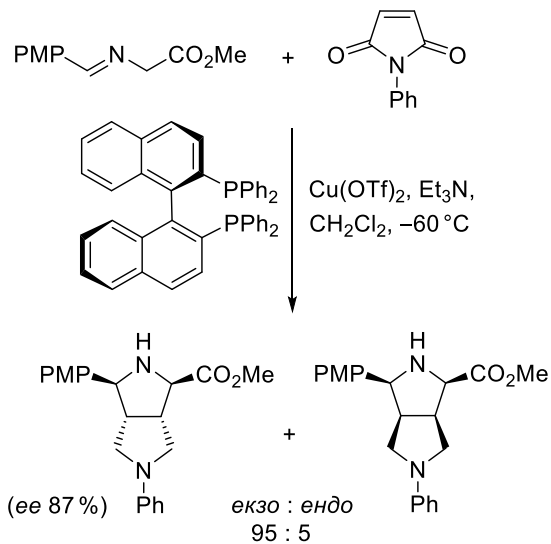
Іншим прикладом є використання як хіральної допоміжної групи 10-камфорсультаму. У цьому випадку діастереоселективність не перевищує 90 % (схема 17.37).

Проведення реакції [3+2] циклоприєднання у присутності хіральных лігандів може надати процесу енантіоселективного характеру. В наведеному на схемі 17.38 прикладі з великою перевагою (понад 95 %) утворився *екзо*-адукт досить високої енантіомерної чистоти.

**Схема 17.37**



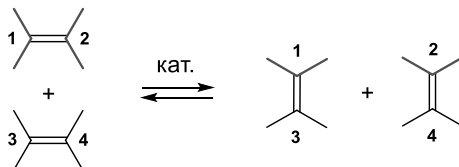
**Схема 17.38**



## 18. Метатезис

Назване метатезисом перетворення алкенів, за дослідження якого Р. Граббс, Р. Шрок і І. Шовен у 2005 р. були удостоєні Нобелівської премії, можна зобразити такою простою схемою:

Схема 18.1



Оскільки схема 18.1 може насправді реалізуватися за участю сполук дуже різноманітної будови, натеper відомо багато реакцій метатезису, які класифікують як за типами реагентів, так і за характером перетворення, виокремлюючи:

- крос-метатезис (скорочено CM – cross-metathesis);
- метатезис з утворенням циклу (RCM – ring-closing metathesis);
- метатезис із розкриттям циклу (ROM – ring-opening metathesis);
- метатезис-полімеризація з розкриттям циклу (ROMP – ring-opening metathesis and polymerization);
- метатезис-полімеризація ациклического дієну (ADMET – acyclic diene metathesis);
- метатезис енінів (EM – enyne metathesis);
- метатезис алкінів (AM – alkyne metathesis);
- метатезис алканів.

У цьому розділі ми розглянемо ті види метатезису, що натеper мають найбільше препаративне значення в органічному синтезі: крос-метатезис (CM), метатезис з утворенням циклу (RCM), еніновий метатезис (EM) та метатезис алкінів (AM).

### 18.1. Умови реакції та каталізатори метатезису

Температура, за якої відбуваються процеси метатезису, коливається від кімнатної до досить сильного нагрівання. Ключовим компонентом метатезису є каталізатори. Усі вони мають спільну



рису – це перехідний метал, що зв'язаний із фрагментом карбену. Одними з перших в метатезисі були застосовані молибденові каталізатори, розроблені Широком; але все ж більш поширеними натепер є каталізатори Грабса – комплекси Рутенію (II) (рис. 18.1).

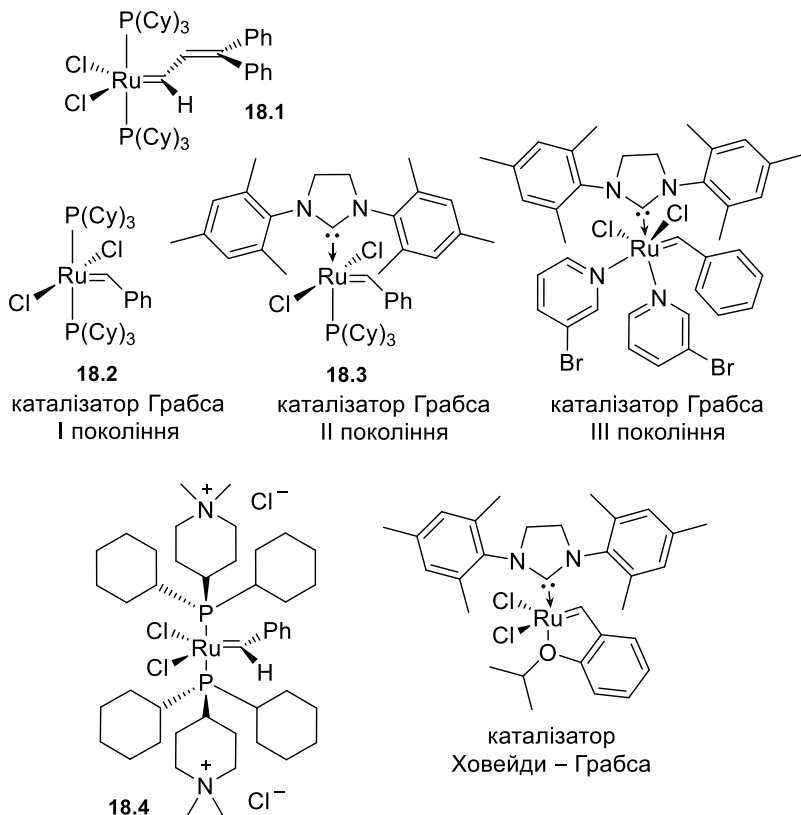


Рис. 18.1

Рутенієві каталізатори Грабса виявляють сильну активуючу дію в реакціях ROMP, RCM та CM; їхньою особливістю є виняткова толерантність до більшості активних функціональних груп – карбоксильної, спиртової, альдегідної тощо; хоча аміногрупа потребує захисту, принаймні, протонування. Ці каталізатори малочутливі до повітря (при контакті з повітрям руйнування

розпочинається лише через кілька тижнів) і до наявності мікродомішок у розчиннику, що значно спрощує синтетичну процедуру. Як розчинники для реакцій метатезису можуть використовуватися  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , толуен, THF, *t*-BuOH тощо.

Координація фосфінового ліганду до  $d_6$  Ru (II) в алкіліденах **18.1** та **18.2** має на меті стабілізацію комплексу, але при цьому не повинна сильно зменшувати активність каталізатора, тому важливим є використання саме триалкілфосфінових комплексів. Дуже ефективними в метатезисі є каталізатори з *N*-гетероциклическими карбеновими лігандами (NHC, наприклад **18.3**): наявність цього угруповання (із сильними електродонорними та слабкими акцепторними властивостями) стабілізує в каталітичному циклі 14-ти електронний рутенієвий інтермедіат краще, ніж у випадку каталізаторів **18.1** чи **18.2**. Серед більш нових розробок у цій галузі – рутенієві каталізатори, що здатні до регенерації, на зразок каталізатора Ховейди – Грабса (рис. 18.1), та модифіковані каталізатори Грабса I покоління (структура **18.4**, рис. 18.1) із полярними амонійними групами, що надають сполуці водорозчинність.

На відміну від Рутенієвих, молібденові каталізатори метатезису (наприклад, комплекс алкоксимідомолібдену **18.5**, запропонований Шроком у 1990 р., рис. 18.2) чутливіші до впливу зовнішніх факторів, хоча часто справді більш активні. Каталізатори на основі Молібдену досить швидко руйнуються на повітрі та при нагріванні, не можуть застосовуватися в реакціях за участю похідних із вільною карбоксильною, альдегідною та спиртовою групами.

Для метатезису також можна використати каталізатори на основі Титану та Вольфраму, хоча широкого застосування ці сполуки не мають. Згадані вище рутенієві каталізатори метатезису на сьогодні є комерційно доступними, хоча комплекси на зразок **18.5** досить високовартісні.

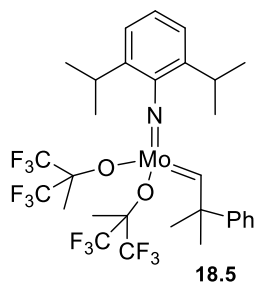


Рис. 18.2

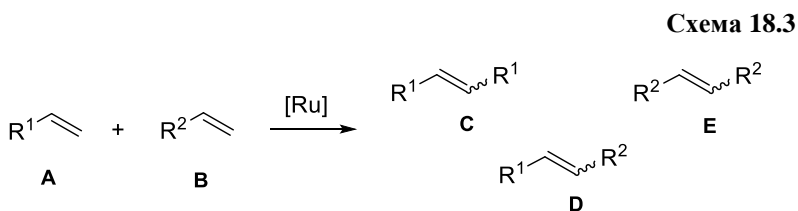


На схемі 18.2 механізм метатезису показано на прикладі реакції RCM термінального 1,6-дієну, що приводить до утворення цільової похідної циклопентену та нецільового продукту – етилену.

Розпочинається цикл із координації одного із кратних зв'язків реагенту з центральним атомом комплексу та втратою Рутенієм одного з фосфінових лігандів. На наступній стадії утворюється  $\sigma$ -зв'язок між більш просторово доступним  $sp^2$ -Карбоном алкену та  $sp^2$ -Карбоном метиліденового фрагменту. Синхронна перебудова зв'язків у насиченому циклічному чотиричленному інтермедіаті **18.6** (схема 18.2) приводить до відщеплення етилену й подальшої координації до Рутенію другого кратного зв'язку реагенту. Далі, аналогічним чином, через чотиричленний інтермедіат, відбувається перерозподіл C=C-зв'язків і, нарешті, відщеплення цільового продукту **18.7**, після чого метиліденрутенієвий комплекс повертається в каталітичний цикл.

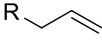
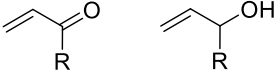
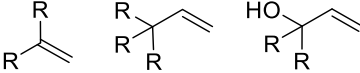

### 18.3. Крос-метатезис

У процесі крос-метатезису, тобто при обробці каталізаторами метатезису суміші двох алкенів, може утворитися суміш декількох продуктів. В одному з порівняно простих випадків, коли реагенти – термінальні алкени з одним замісником, можливе утворення трьох (якщо не враховувати етилен) продуктів (схема 18.3).



Структури типу **C** та **E** (схема 18.3) є продуктами *гомодимеризації* відповідних алкенів, а похідна **D** – продуктом власне крос-метатезису. Виходячи зі статистичного розподілу, при взаємодії схожих субстратів у мольному співвідношенні 1:1 співвідношення продуктів **C**, **D** та **E** повинно складати приблизно 25:50:25.

Таблиця 18.1

Тип алкену	Активність в процесах метатезису	
тип 1	 $R = \text{Alk}, \text{OH}, \text{SiMe}_3, \text{Ar}$ тощо	алкени та продукти їх гомодимеризації легко вступають в метатезис
тип 2	 $R = \text{OR}', \text{H}, \text{Alk}$ тощо	алкени та продукти їх гомодимеризації вступають у метатезис повільно
тип 3		гомодимеризація не спостерігається
тип 4		в метатезис не вступають

Переважно через дію стеричного фактора в ході метатезису утворюються алкени із *E*-конфігурацією кратного зв'язку, але стереоселективність цих реакцій не завжди висока. Уточнимо, що продукти гомодимеризації, реагуючи між собою, також можуть утворювати продукт крос-метатезису.

За своєю схильністю до метатезису алкени поділяють на три типи (таблиця 18.1). Нереакційноздатні алкени 4-го типу називають інколи "алкенами-спостерігачами". Із можливих комбінацій різних типів алкенів в крос-метатезисі результативними можуть бути три: 1 + 1, 1 + 2 (або 3) та 2 + 3.

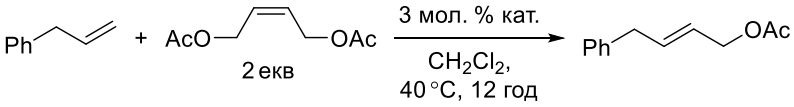
У першому варіанті (взаємодія двох реакційноздатних алкенів) збільшення вмісту продукту крос-метатезису досягається внесенням надлишку (за можливості – більше, ніж 5 екв) одного із субстратів, причому *E*-селективність таких реакцій часто невисока.

Значно вищою є стереоселективність при взаємодії алкену типу 1 із алкеном типу 2 або 3, головним чином, через більші стеричні перешкоди; тут застосовують невеликий надлишок олефіна типу 1 (зазвичай, достатньо вже 2 екв).

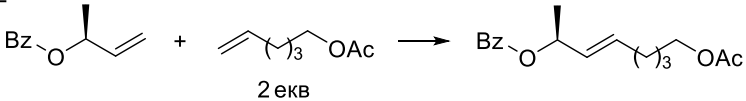
Схема 18.4

тип алкенів

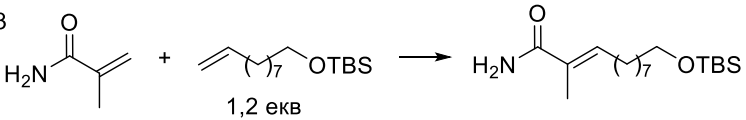
1 + 1



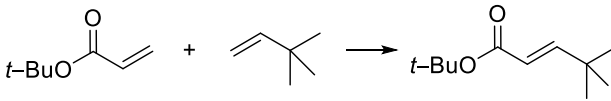
1 + 2



1 + 3



2 + 3

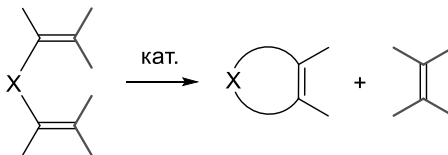


Очевидно, що реакції алкенів типу 2 із алкенами типу 3 потребують значно більш жорстких умов, хоча мають одну перевагу – відсутність продукту гомодимеризації менш активного субстрату. Приклади цих реакцій наведено на схемі 18.4.

## 18.4. Метатезис з утворенням циклу

За наявності в молекулі двох кратних зв'язків і їхнього сприятливого розташування метатезис відбувається внутрішньомолекулярно, внаслідок чого отримують сполуку з ендочиклічним зв'язком C=C (схема 18.5).

Схема 18.5



У такий спосіб можна синтезувати як карбо-, так і гетероцикли. Найбільш ефективною ця реакція буде у випадку утворення п'яти-, шести- та семичленних циклічних структур (цикли, менші ніж п'ятичленні, не утворюються); допускається наявність низки функціональних груп.

При утворенні циклів великого розміру RCM-реакції демонструють помірну стереоселективність, часто приводячи до суміші продуктів із *E*- та *Z*-конфігурацією зв'язку C=C. Звісно, краще реагують сполуки із меншою кількістю замісників біля подвійних зв'язків, а заміщені алкени вимагають застосування більш активних молібденових каталізаторів або каталізаторів Грабса II покоління. *гем*-Дизаміщені субстрати (за умови віддаленого розташування цього угруповання від подвійних зв'язків) реагують добре, оскільки завдяки наявності в ланцюгу четвертинного Карбону молекула приймає конформацію зі зближеним розташуванням кратних зв'язків (ефект Торпа – Інгольда). На рис. 18.3 зображено приклади циклічних сполук, що можуть бути отримані шляхом RCM-реакцій.

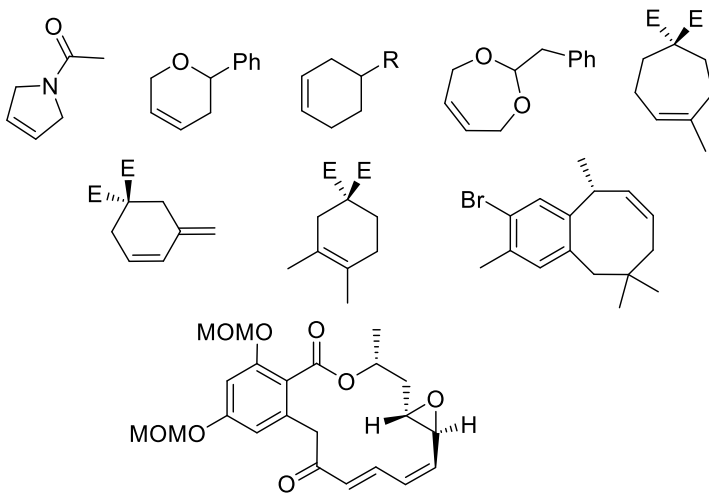
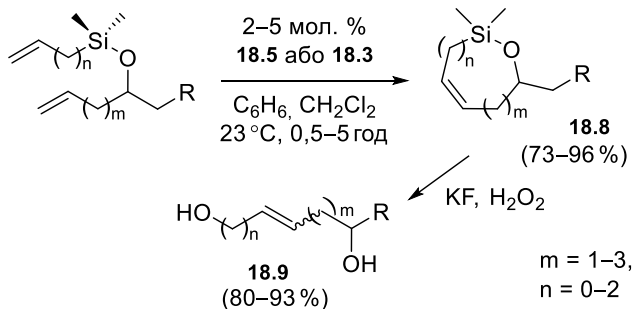


Рис. 18.3

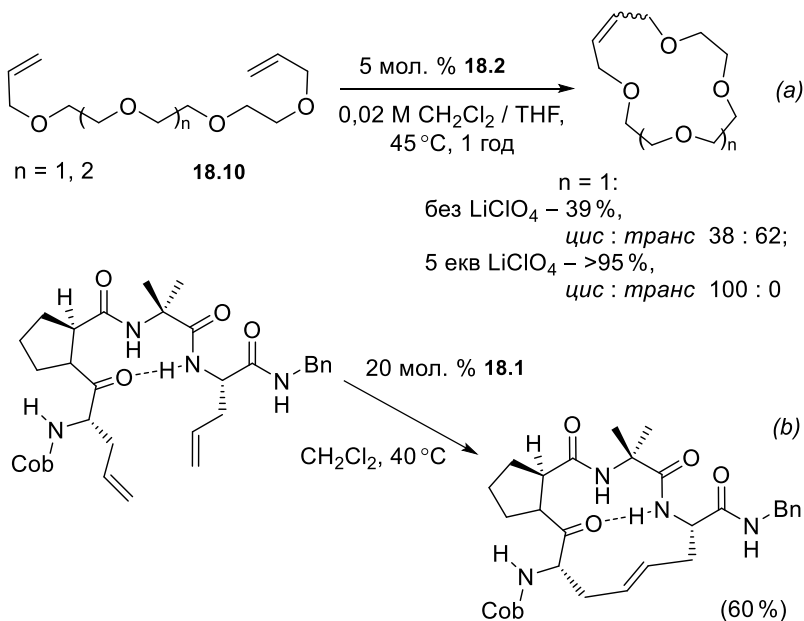
RCM-реакції є зручним прийомом для синтезу сполук ланцюгової будови, функціоналізованих за крайніми положеннями. Для цього як субстрат потрібно застосувати похідну, що містить

у ланцюгу угруповання, яке відіграє роль тимчасового "містка" (англ. *tether*) і в подальшому буде розщеплене. Приклад такого перетворення показано на схемі 18.6.

**Схема 18.6**



**Схема 18.7**



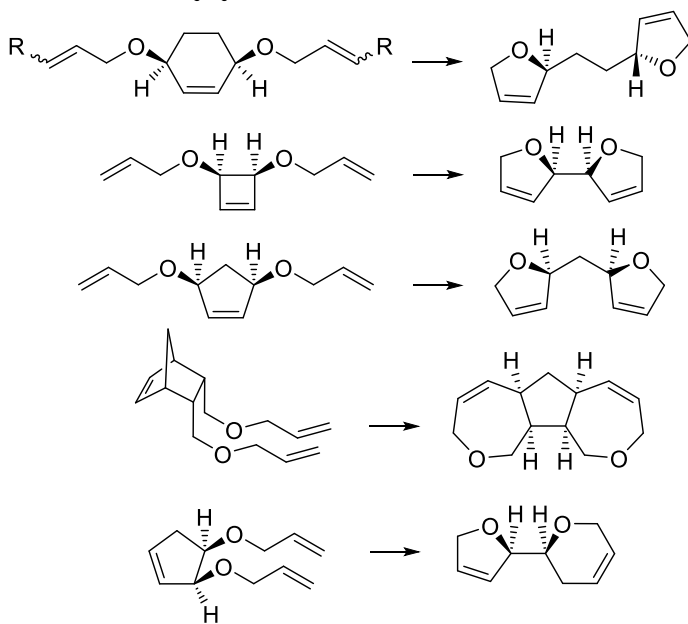
На першій стадії шляхом метатезису алкоксисиланів отримують циклічні похідні **18.8** (схема 18.6); після чого внаслідок окиснювального розщеплення фрагменту C–Si–O циклу



утворюються алкени **18.9** із віддаленим розташуванням двох ОН-груп. Слід відзначити, що обидві стадії характеризуються досить високими виходами. Переваги такого підходу порівняно зі звичайним крос-метатезисом очевидні: це, по-перше, висока стереоселективність, адже основним продуктом є *цис*-ізомер; по-друге, такий варіант не потребує надлишку однієї із компонент метатезису, отже, більш економічний.

Схема 18.8

6 мол. % **18.3**, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 45 °С, 6 год:



Ідея преорганізації субстрату метатезису може бути реалізована не лише через утворення міцних ковалентних зв'язків, а й завдяки більш слабким взаємодіям. Так, вихід продукту метатезису поліетеру **18.10** (схема 18.7а) і швидкість реакції можна значно збільшити додаванням кількох еквівалентів LiClO<sub>4</sub>, оскільки іони Li<sup>+</sup>, утворюючи комплекс хелатного типу, допомагають вихідній молекулі прийняти оптимальну для перетворення конформацію. Більш того, внесення в реакційну суміш LiClO<sub>4</sub> суттєво змінює стереохімію продукту, приводячи виключно до

*цис*-ізомеру, на відміну від початкового варіанту, наслідком якого було утворення суміші *цис*- і *транс*-продукту з перевагою останнього. Для преорганізації субстрату RCM-реакції внесення додаткових компонентів не обов'язкове: деякі з речовин самоорганізуються, наприклад, завдяки внутрішньомолекулярним водневим зв'язкам (схема 18.7b).

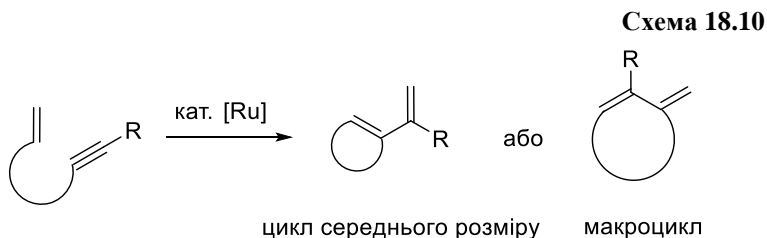
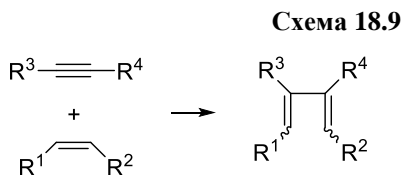
Будова певних субстратів надає їм здатності до тандемного перетворення ROM + RCM, унаслідок чого утворюються цікаві циклічні ансамблі (схема 18.8).

Неважко помітити, що часто продуктами RCM-реакцій, зокрема тандему ROM + RCM, є хіральні молекули, проте методики проведення цього типу метатезису в асиметричному варіанті поки що не набули широкого поширення.

## 18.5. Еніновий метатезис

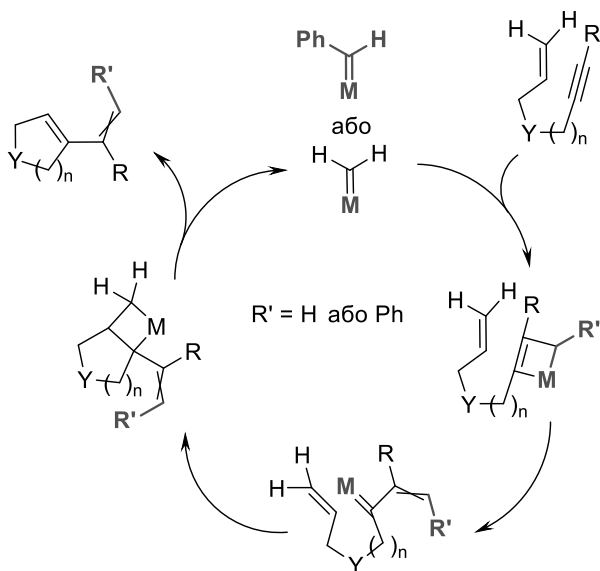
Із залученням у процес метатезису алкену й алкіну одна з компонент потрійного зв'язку зберігається, що приводить до об'єднання енового й інового фрагментів у систему 1,3-дієну (схема 18.9).

Подібні реакції частіше проводяться внутрішньомолекулярно, звісно, якщо будова молекули дозволяє фрагментам, що реагують, просторово зблизитися. Однак наслідок цієї циклізації залежатиме від взаємного розташування C=C і C≡C-зв'язків, і в загальному випадку можливе утворення двох циклічних систем різного розміру (схема 18.10).



Власне на прикладі циклізації шляхом енінового метатезису ми й розглянемо механізм цієї реакції (схема 18.11, виділено каталітичний цикл).

Схема 18.11

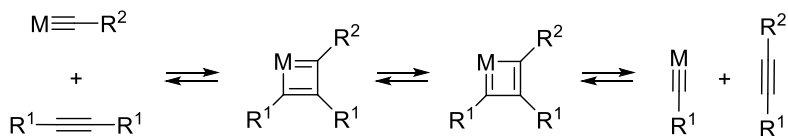


Звичайні для цього перетворення каталізатори – бензиліденові комплекси Рутенію; як і у випадку загального механізму метатезису, у першому циклі відбувається обмін бензиліденового фрагменту початкового каталізатора на відповідний фрагмент алкену.

## 18.6. Метатезис алкінів

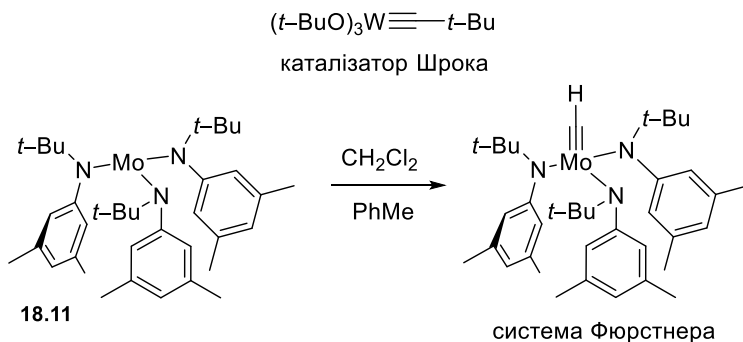
Початкові й кінцеві продукти в загальній схемі метатезису алкінів нагадують метатезис алкенів (схема 18.1), але перебудова потрібних зв'язків відбувається через послідовне утворення інтермедіатів із металациклобутадієновим фрагментом. На схемі 18.12 показано ключову частину каталітичного циклу; реакція відбувається за рахунок серії перетворень наведеного типу, подібно до алкенового метатезису.

Схема 18.12



За аналогією з каталізаторами метатезису алкенів – алкілденовими сполуками металів – для метатезису алкінів використовують алкілідинові комплекси Вольфраму та Молібдену. Один із більш простих варіантів – каталізатор, запропонований Шроком, більш складну будову має комплекс, синтезований Фюрстнером (схема 18.13).

Схема 18.13

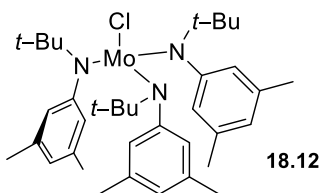
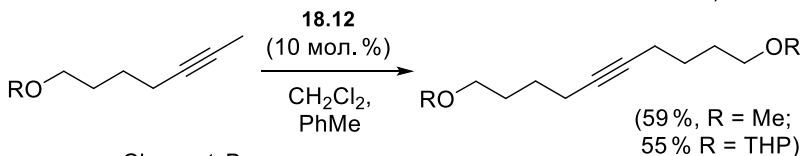
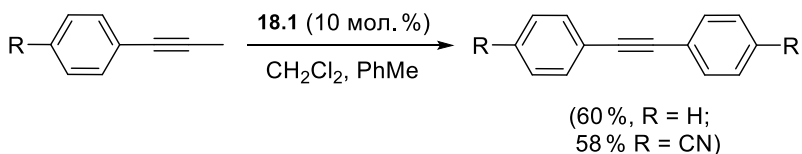


Цікаво, що початково каталізатори Фюрстнера були розроблені з метою фіксації молекулярного азоту, а механізм цього явища багато в чому нагадує механізм алкінового метатезису.

Здійснити метатезис термінальних алкінів і взагалі сполук із рухливими протонами не вдається, хоча функціональні групи у складі алкінів, що вступають в реакцію метатезису, можуть бути досить різноманітними.

Метатезис алкінів активно використовують у варіанті гомодимеризації; з огляду на те, що термінальні алкіни не можуть застосовуватися для цієї реакції, найбільш доцільний замісник для формування нецільової компоненти, – метильний (схема 18.14).

Схема 18.14



Не менш важливий напрям застосування метатезису алкінів – гомодимеризація з утворенням макроциклічних структур із потрійними зв'язками (схема 18.15). Для таких реакцій характерна хемоселективність: метатезис інових фрагментів проходить, не зачіпаючи наявні в молекулі подвійні зв'язки (схема 18.16).

Схема 18.15

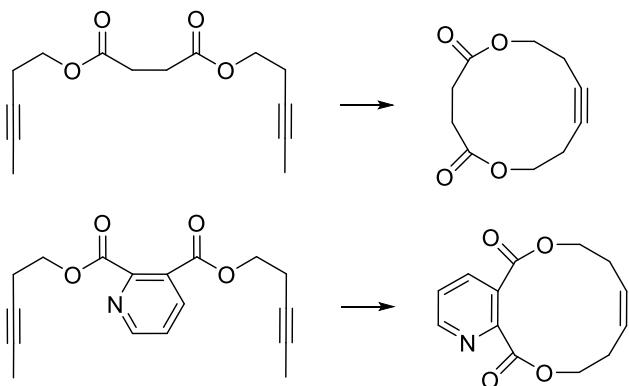
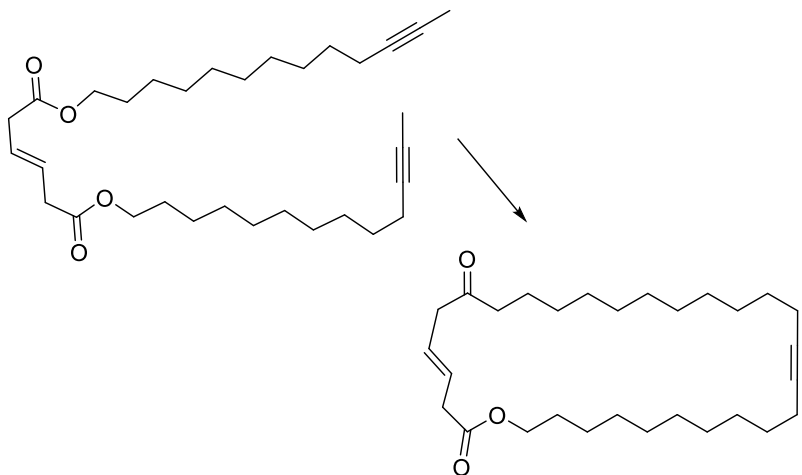


Схема 18.16

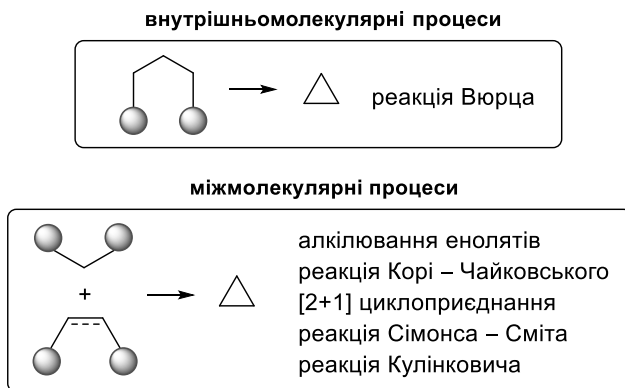


## 19. Методи утворення циклопропанів

Утворення напружених структур на зразок циклопропанового циклу – одна з галузей, де особливо яскраво виявляються можливості й досягнення препаративної органічної хімії.

Фактично, усі існуючі підходи до побудови системи циклопропану можна розділити на дві групи: внутрішньо- і міжмолекулярні процеси (схема 19.1).

Схема 19.1



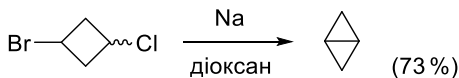
Перша група порівняно малочисельна і представлена здебільшого циклізаціями 1,3-дигалогенідів у присутності металів. На противагу цьому, міжмолекулярні циклізації за принципом  $2 + 1$ , які можна здійснити за різними механізмами на різних за будовою субстратах, забезпечують значно більшу варіативність сполук із циклопропановим фрагментом.

### 19.1. Реакція Вюрца

У класичному варіанті, як метод сполучення двох молекул алкілгалогеніду під дією металічного натрію, реакція Вюрца (1885 р.) зараз використовується рідко, здебільшого, через малу селективність, велику кількість побічних продуктів і низькі виходи цільових речовин. Але внутрішньомолекулярні процеси майже позбавлені таких недоліків. Навпаки, висока реакційна

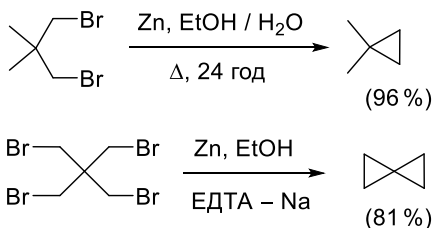
здатність натрію дозволяє утворити напружені конденсовані структури на зразок біцикло[1.1.0]бутану (схема 19.2).

**Схема 19.2**



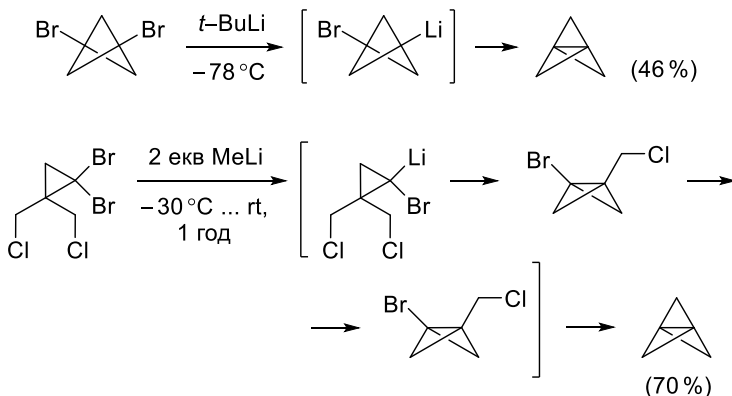
Щоправда, уперше циклопропани за таким підходом були синтезовані через цинкоорганічні похідні за реакцією Фрейнда (1882 р.) (схема 19.3). Перевагами цієї методики є порівняно високі виходи та можливість проводити реакцію у протонних розчинниках – вода, спирт тощо.

**Схема 19.3**



Одна із більш сучасних модифікацій реакції Вюрца, що базується на використанні літійорганічних сполук, дозволила отримати цікаві похідні циклопропану, наприклад трицикло-[1.1.1.0<sup>1,3</sup>]пентан ([1.1.1]пропелан).

**Схема 19.4**

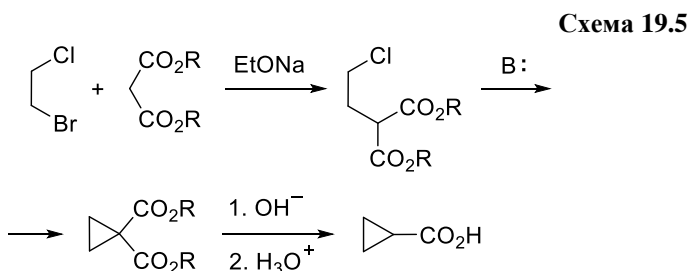




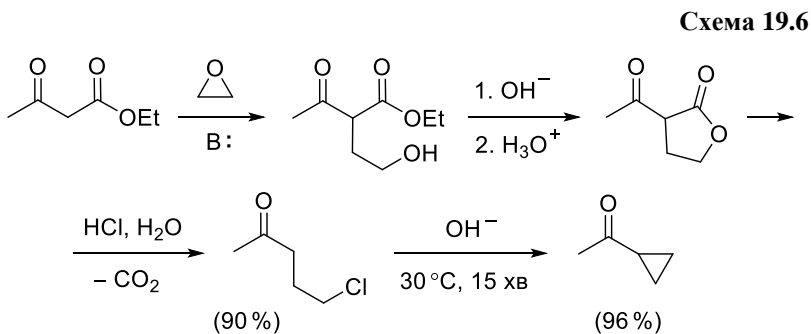
У літературі наведено декілька варіантів синтезу цієї речовини (схема 19.4); окрім власне умов перетворення, ці методики можуть відрізнятися черговістю формування містків.

## 19.2. Алкілювання енолятів

Є два варіанти утворення циклопропану шляхом алкілювання енолятів. Перший із них використовує віцинальні дигалогеноалкани та однокарбоніві нуклеофіли. Прикладом є класична реакція алкілювання малонowego естеру похідними 1,2-дигалогеностану, яка вперше була розроблена ще Перкіним (схема 19.5). Після проведення обох стадій алкілювання продукт можна піддати гідролізу та декарбоксілюванню, отримуючи таким чином циклопропанкарбонову кислоту.



Послідовність реакцій при синтезі метилциклопропілкетону із ацетооцтового естеру дещо складніша (схема 19.6).



На першій стадії метиленова ланка естеру алкілюється етиленоксидом; отриманий спиртовий фрагмент у кислому середовищі бере участь у замиканні лактонового циклу; останній в умовах кетонного розщеплення в середовищі HCl зазнає не лише декарбоксілювання, але й заміщення оксигрупи атомом Хлору. Отриманий таким чином 5-хлорпентан-2-он у лужному середовищі утворює похідну циклопропану шляхом внутрішньомолекулярного S<sub>N</sub>2-заміщення.

Схема 19.7

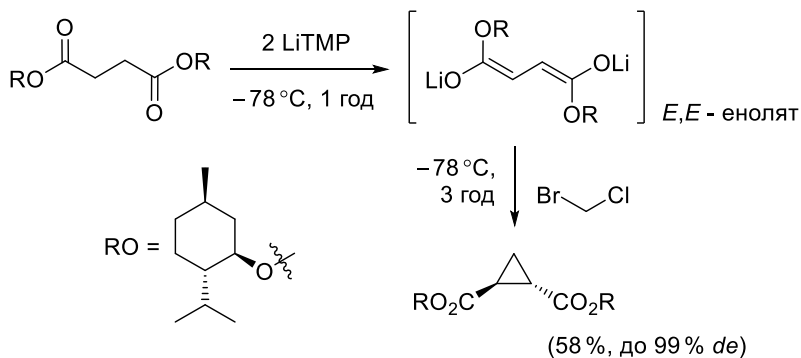
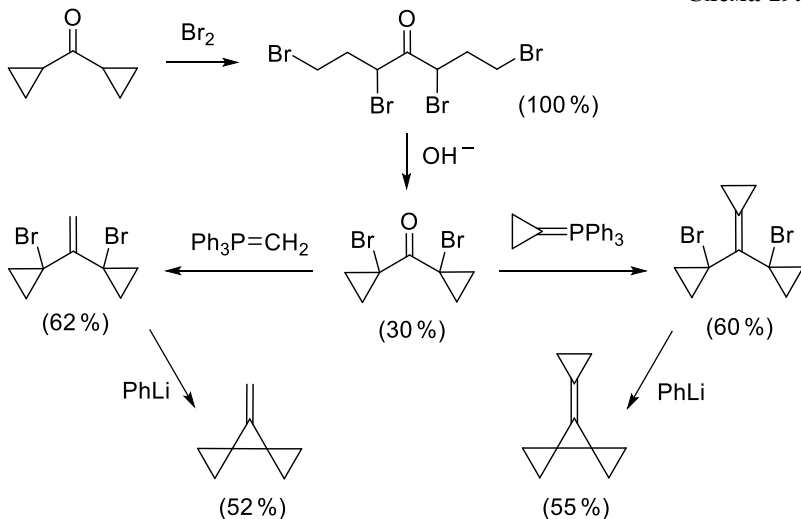


Схема 19.8



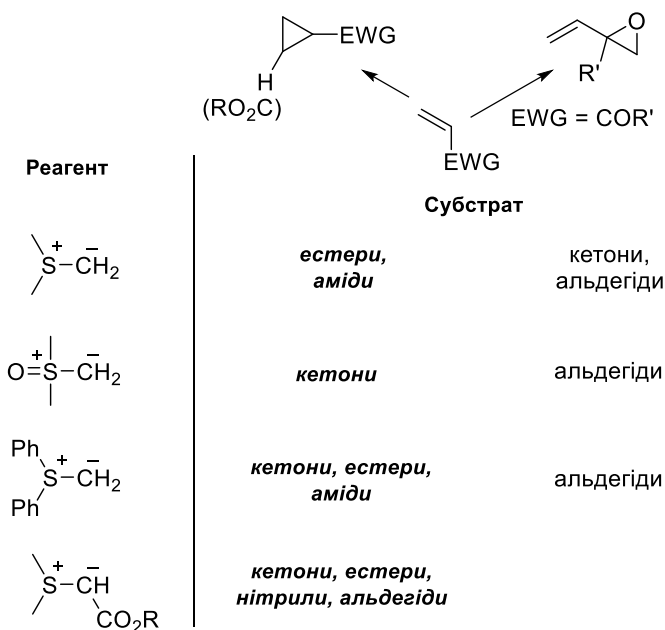
Альтернативою двом попереднім схемам є алкілювання дієноляту дигалогенометаном. Наприклад, дієнолят, згенерований дією сильної основи на диметилловий естер бурштинової кислоти, алкілюється бромохлорометаном (схема 19.7), утворюючи з високою діастереоселективністю естер *транс*-циклопропанди-карбонової кислоти.

Використовуючи внутрішньомолекулярне алкілювання енолятів у комбінації з реакціями Вюрца та Віттіга, на основі дициклопропілкетону вдалося отримати спіроциклічні похідні циклопропану із екзоциклічним C=C-зв'язком (схема 19.8).

### 19.3. Реакція Корі – Чайковського

Як уже згадувалося раніше, ця реакція слугує для перетворення полярних кратних зв'язків (C=O, C=N, C=C) на відповідні тричленні цикли дією ілідів Сульфуру.

Схема 19.9

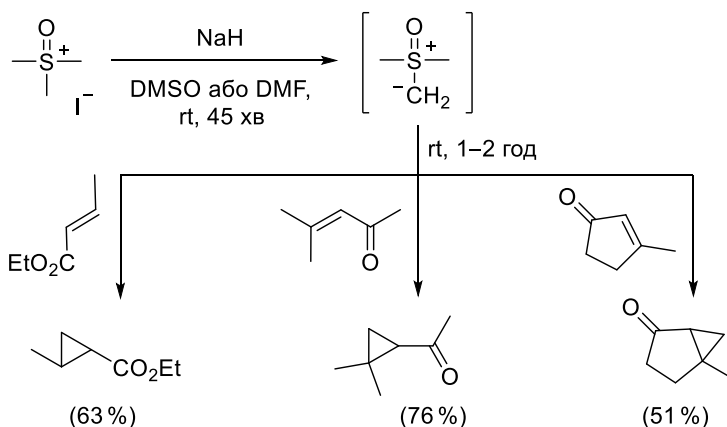


Для синтезу за цим методом циклопропанів зв'язок C=C має бути активованим, отже, циклопропануванню за Корі – Чайковським підлягають  $\alpha,\beta$ -ненасичені карбонільні похідні – альдегіди, кетони, естери, нітрили, аміди. Нестабілізовані іліди (зокрема, активна незаміщена похідна, утворена депротонуванням триметилгіонієвої солі) є агентами циклопропанування менш активних субстратів –  $\alpha,\beta$ -ненасичених амідів, естерів; за дії таких активних ілідів на альдегіди відбувається переважно конкурентна реакція за C=O-зв'язком, що веде до утворення оксиранів (схема 19.9).

Один із найбільш популярних у синтетичній практиці ілідів – метиліденовий ілід, утворений із DMSO, – придатний для циклопропанування переважно  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів, рідше – естерів. Дією стабілізованих ілідів, наприклад, метиліденового іліду на основі меркаптооцтової кислоти, можна здійснити циклопропанування не лише  $\alpha,\beta$ -ненасичених альдегідів, але й інших похідних із активованим зв'язком C=C (схема 19.9); завдяки чому це перетворення є зручним методом синтезу широкого кола *транс*-дифункціоналізованих циклопропанів.

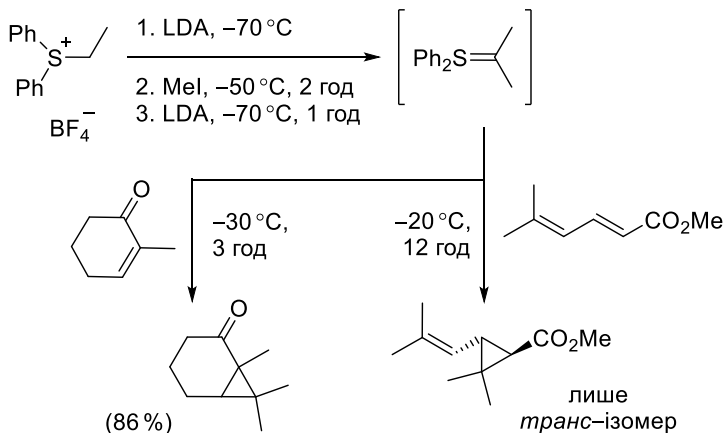
Декілька прикладів застосування іліду – похідної DMSO для одержання циклопропанів (із етилкротонату, ізопроліденацетону та 3-метилциклопент-2-енону) наведено на схемі 19.10.

Схема 19.10



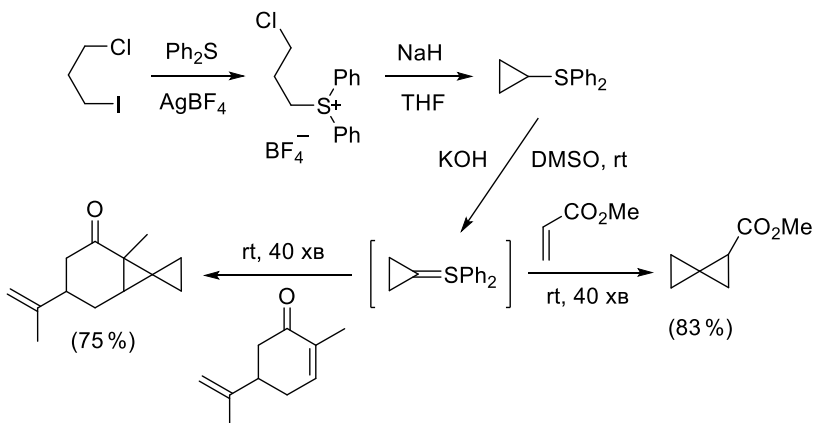
*гем*-Диметилциклопропани утворюються внаслідок дії на активовані кратні зв'язки ізопропіліденового іліду (схема 19.11).

Схема 19.11



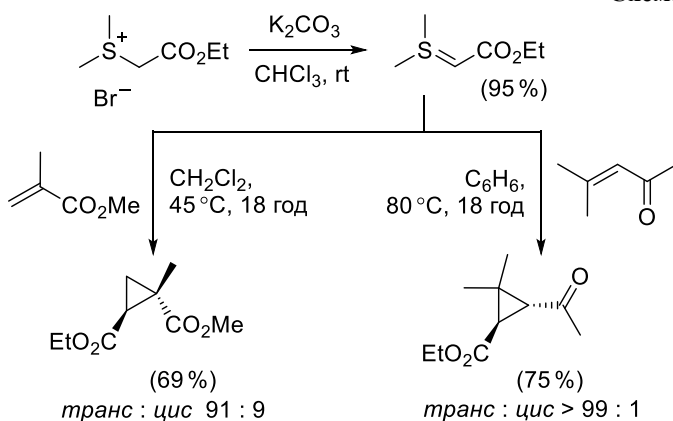
Цікаві структури можна отримати завдяки циклопропіліденовому іліду (схема 19.12). Генерують його внутрішньомолекулярним алкілюванням тіонієвої солі; за стандартних умов реакції Кори – Чайковського дією цього реагенту на  $\alpha,\beta$ -ненасичені кетони та естери з досить високими виходами синтезують різноманітні похідні спіро[2.2]пентану (схема 19.12).

Схема 19.12



При циклопропануванні несиметрично заміщених кратних зв'язків відносно розташування замісників у продукті переважно відповідає найбільш термодинамічно вигідному; так, при циклопропануванні С=C-зв'язку, включеного в невеликий за розміром цикл, можуть утворитися лише *цис*-продукти (схема 19.10, 19.11), а *транс*-алкени утворюють *транс*-циклопропани (схема 19.11).

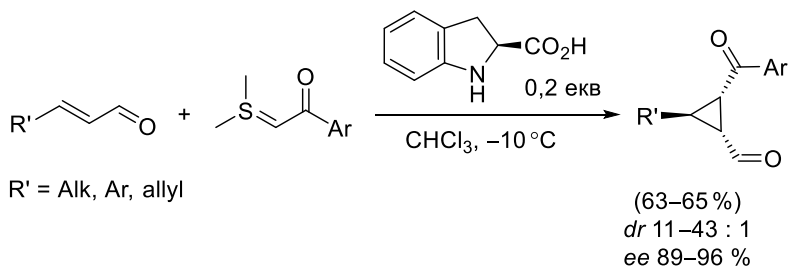
Схема 19.13



В реакції заміщеного іліду з несиметричними алкенами замісник іліду намагатиметься зайняти *транс*-положення стосовно найбільшого замісника алкenu, а відповідні *цис*-ізомери утворюються в невеликих кількостях. Це проілюстровано реакціями на схемі 19.13 за участю стабілізованого іліду.

Неважко помітити, що більшість наведених у цьому розділі продуктів – оптично активні молекули; отже, теоретично можливо здійснити реакцію Корі – Чайковського в асиметричному варіанті. Це справді так, але прикладів енантіоселективного циклопропанування за Корі – Чайковським відомо порівняно небагато, а сфера їхнього застосування досить обмежена. Як приклад можна навести утворення дикарбонільних похідних циклопропану (схема 19.14) внаслідок взаємодії стабілізованого кетогрупою іліду із  $\alpha,\beta$ -ненасиченими альдегідами: присутність (*S*)-2,3-дигідроіндол-2-карбонової кислоти забезпечує досить високу оптичну чистоту продуктів.

Схема 19.14

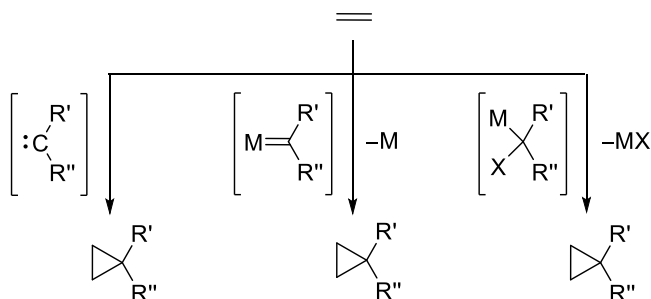


## 19.4. [2+1] Циклоприєднання

### 19.4.1. Карбени та карбеноїди

[2+1] Циклоприєднання як спосіб утворення циклопропану відбувається за участю кратного зв'язку алкенів і *карбенів* – реакційноздатних часток із шестиелектронним атомом Карбону – або синтетично еквівалентних їм сполук, які називають *карбеноїдами*, наприклад, іліденових похідних металів, сполук, що містять метал і відхідну групу біля одного атому Карбону, тощо (схема 19.14).

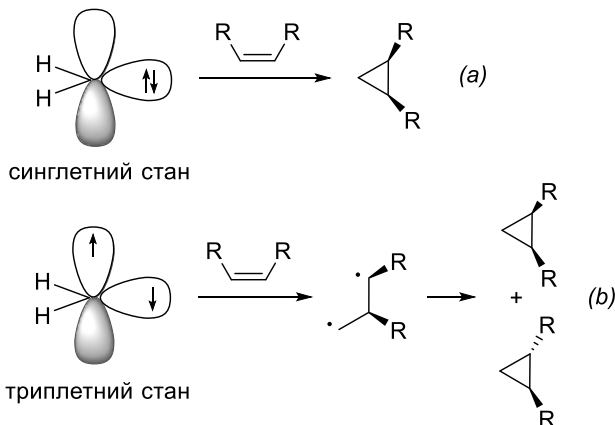
Схема 19.14



Просторова будова продукту такої циклізації залежить від електронного стану карбену: синглетним він є чи триплетним. Перший випадок більш передбачуваний, і в реакціях із 1,2-дизаміщеними алкенами конфігурація замісників у алкені зберігається (схема 19.15a).

Взаємодія алкену із триплетним карбеном відбувається через утворення бірадикалу (схема 19.15b), циклізація якого переважно приводить до суміші *цис*- і *транс*-ізомерів.

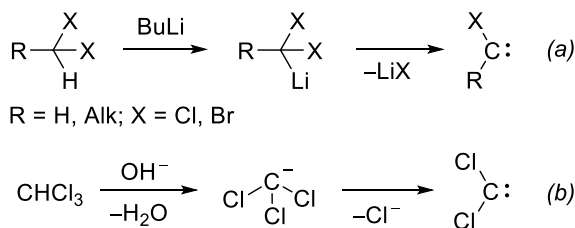
Схема 19.15



### 19.4.2. Способи генерації та застосування карбенів

Серед багаточисельних варіантів утворення карбенів можна виділити два основних, про які йтиметься в цьому розділі: генерування карбенів із полігалогенідів шляхом відщеплення (формально – галогеноводню чи молекули галогену) та з діазо-алканів внаслідок втрати ними молекули азоту.

Схема 19.16



Атом Гідрогену в дигалогенометильній групі, завдяки *-I*-ефекту галогенових атомів, достатньо рухливий. Під час дії сильних основ на сполуки, що містять такий фрагмент, відбувається послідовне відщеплення протону (утворені внаслідок цього літій-

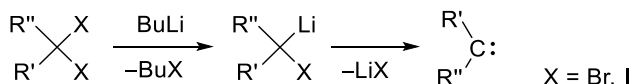


галогенідні похідні за низьких температур досить стійкі й можуть вступати у звичайні для металоорганічних сполук реакції) і галогенід-аніону (схема 19.16a).

Родоначальником цієї групи реакцій є утворення дихлорокарбену із хлороформу в сильно лужному середовищі (схема 19.16b); більш ефективно ця реакція відбувається в умовах міжфазного каталізу:  $\text{CHCl}_3 / \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{KOH} / \text{R}_4\text{N}^+ \text{X}^-$ .

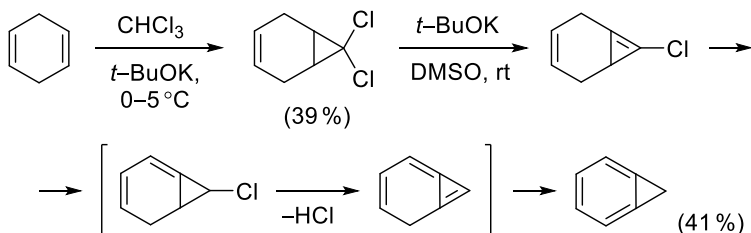
Очевидно, за вищенаведеним способом утворюються лише карбени з додатковим галогеновим атомом. Альтернативою може бути відщеплення двох атомів галогену від дигалогенометиленової ланки (схема 19.17); така схема реалізується лише за відсутності рухливого атому Гідрогену біля реакційного центру.

Схема 19.17



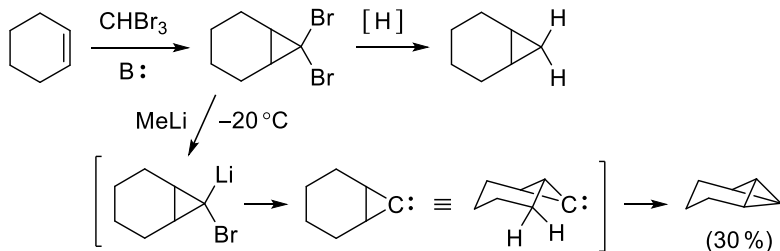
Використання для циклопропанування галогеновмісних карбенів відкриває шлях для подальших перетворень отриманих галогеноциклопропанів. Так, продукт *гем*-дихлороциклопропанування циклогекса-1,4-дієну (схема 19.18) через ряд послідовних процесів елімінування та таутомеризації було перетворено на бензоциклопропан (1*H*-циклопропабензен).

Схема 19.18



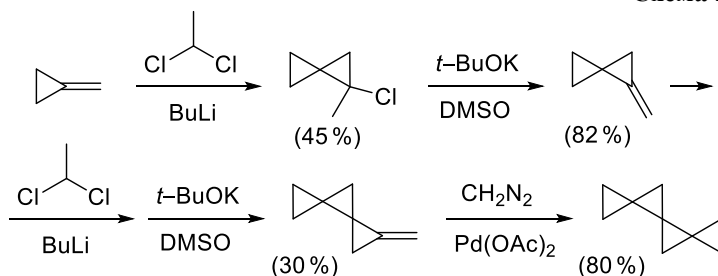
Продукт [2+1] циклоприєднання дибромокарбену до циклогексену можна як відновити до біцикло[4.1.0]гептану (схема 19.19), так і перетворити дією метилітію на циклопропільний карбен, що зазнає швидкого перегруповання у надзвичайно напружену трициклічну місткову структуру.

Схема 19.19



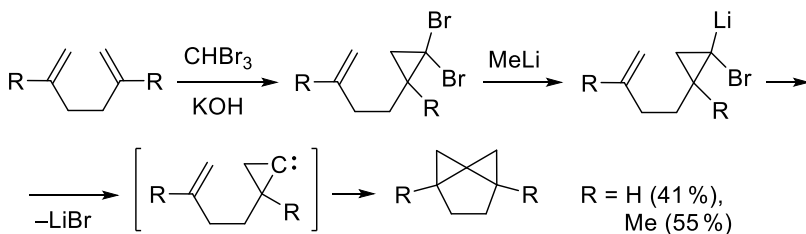
Виходячи із метиліденциклопропану та хлорометилкарбену (генерується із 1,1-дихлороетану), послідовно нарощуючи цикли, можна синтезувати спіроциклічну структуру зі значною кількістю циклопропільних фрагментів (схема 19.20, на останній стадії для генерування незаміщеного карбену застосовується діазометан).

Схема 19.20



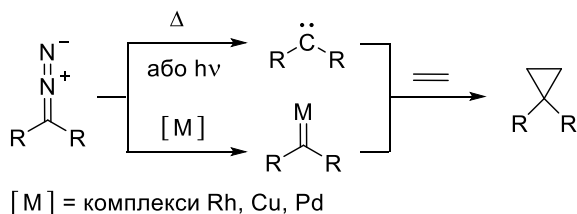
Послідовне подвійне циклопропанування 1,5-гексадієнів: на першій стадії – дибромкарбеном, на другій – внутрішньомолекулярно за участю фрагменту циклопропільного карбену (схема 19.21), – дає можливість сформувати систему трицикло[4.1.0.0<sup>1,3</sup>]гептану.

Схема 19.21



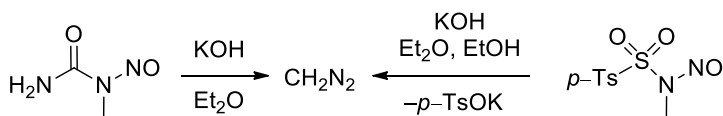
Генерація карбенів із діазосполук відбувається внаслідок відщеплення молекули азоту. Звісно, малостабільні і, в більшості своїй, вибухонебезпечні діазосполуки можуть зазнавати такого розкладання самочинно, але для практичних потреб цей процес має бути контрольованим. У лабораторній практиці цілеспрямована генерація карбенів із діазосполук проводиться кількома способами: термічно, шляхом опромінення або ж (найчастіше) при каталізі металами чи металокомплексами (схема 19.22). В останньому випадку формується не карбен, а карбеноїд – метиліденова похідна металу, взаємодія якої із алкенами, як і взаємодія активних карбенів, приводить до циклопропанів.

Схема 19.22



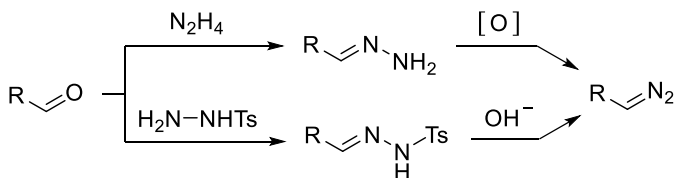
Найпростіший діазоалкан – діазометан – синтезують, розкладаючи в сильно лужному середовищі *N*-нітрозометилами́ди на зразок *N*-нітрозометилсечовини чи *N*-нітрозотозилметиламіду (схема 19.23). Газуватий, токсичний, малостабільний діазометан, який при цьому виділяється, із реактора витісняють повільним потоком аргону та подають цю газову суміш безпосередньо в ємність, де відбувається реакція. (Прилад для реакції із газоподібним діазометаном у жодному випадку не має містити скляних шліфових з'єднань: при терті скляних деталей діазометан вибухає!) Поширеним є використання діазометану у вигляді розчину. Уточнимо, що останнім часом як синтетичний еквівалент незаміщеного діазометану для генерації карбену часто застосовують триметилсилілдіазометан.

Схема 19.23



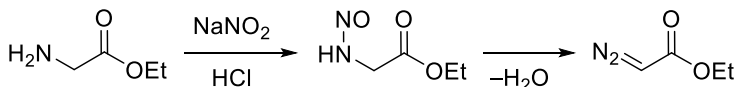
Для синтезу деяких інших діазоалканів можна застосувати окиснення гідразонів ( $\text{HgO}$  чи  $\text{MnO}_2$ ) або лужне розщеплення тозилгідразонів (схема 19.24); зокрема так отримують сполуки на основі ароматичних альдегідів чи кетонів.

Схема 19.24



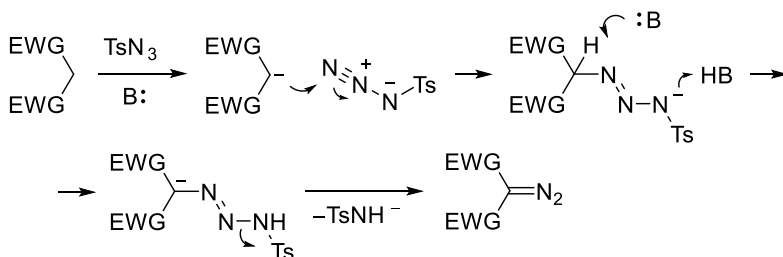
Діазоалкани з електроноакцепторною групою в  $\alpha$ -положенні – сполуки значно стабільніші, ніж незаміщений діазометан, тому їх можна отримати прямим діазотуванням відповідних амінів, як, наприклад, це відбувається в реакції за участю естеру гліцину (схема 19.25).

Схема 19.25



Уведення діазогрупи за активною метиленою ланкою сполук із двома електроноакцепторними групами здійснюється дією тозилазиду (схема 19.26) та супроводжується відщепленням сульфамідного фрагменту (реакція діазоперенесення).

Схема 19.26

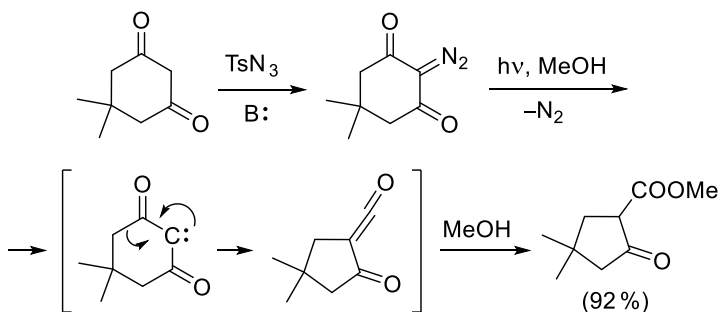


Початок активному використанню в органічному синтезі стабілізованих електроноакцепторними групами діазоалканів

поклали дві взаємопов'язані іменні реакції: перегрупування Вольфа та синтез гомологів за Арндтом – Ейстредом.

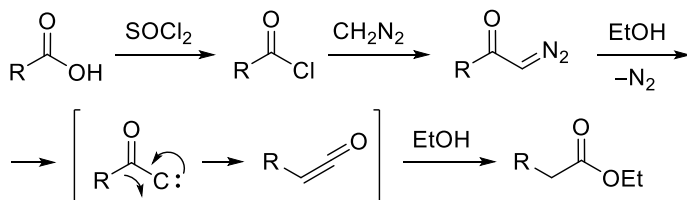
Карбени, що утворюються внаслідок розпаду діазоалканів з карбоною групою в  $\alpha$ -положенні, схильні до перегрупування зі зміною карбонового скелету, яке називають *перегрупуванням Вольфа*. Власне продуктом перегрупування є кетен, але, якщо реакція відбувається у спиртовому розчині, кетен, приєднуючи молекулу розчинника, перетворюється на естер (у водному середовищі утворюється кислота). У випадку циклічних похідних таке перетворення приводить до звуження циклу, як це показано на схемі 19.27 на прикладі діазопохідної димедону.

Схема 19.27



*Реакція Арндта – Ейстреда* – оригінальний спосіб перетворення карбонових кислот (як алифатичних, так і ароматичних) на їхні найближчі вищі гомологи. Спочатку проводять ацилювання діазометану хлороангідридом вихідної кислоти (схема 19.28). Отримана таким чином діазосполука зазнає перегрупування Вольфа та (якщо розчинником був спирт), утворює естер кислоти, яка відрізняється від вихідної на одну метиленову ланку.

Схема 19.28



Як було вказано вище, однією з переваг використання діазосполук із електроноакцепторними замісниками в  $\alpha$ -положенні є їхня стабільність, що вигідно вирізняє їх на тлі вибухонебезпечних діазопохідних ряду алканів, алкенів, аренів та незаміщеного діазометану. Приклади часто використовуваних  $\alpha$ -заміщених діазосполук наведено на рис. 19.1.

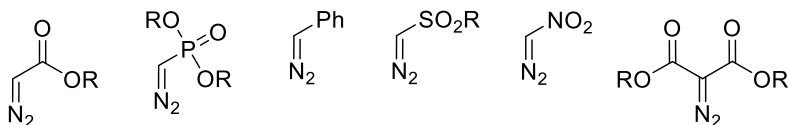
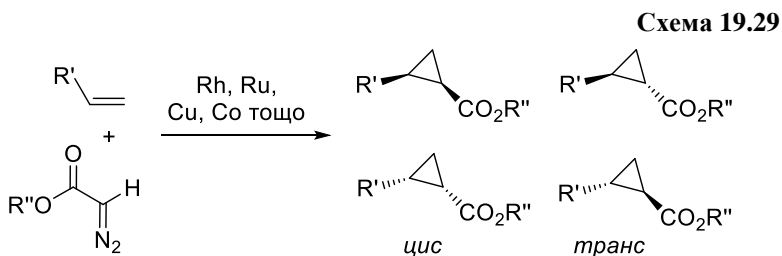


Рис. 19.1

Для генерації карбеноїдів із діазосполук, зображених на рис. 19.1, та аналогічних їм похідних використовують найчастіше каталіз солями Rh, Ru, Cu, Co, Pt, Pd і деяких інших металів. Утворені таким чином карбеноїди оптимальні для циклопропанування електронозбагачених алкенів; тому цей підхід до циклопропанування є альтернативою реакції Корі – Чайковського, у якій беруть участь лише електронодефіцитні алкени.

Фактично кожен із каталізаторів має свої переваги і недоліки. Особливо це помітно в реакціях, де можливе утворення кількох ізомерних циклопропанів. Наприклад, можливі структури продукту реакції діазоацетату із монозаміщеним алкеном у загальному випадку виглядають наступним чином:



Отже, внаслідок реакції можуть утворитися *цис*- і *транс*-діастереомери (схема 19.29), кожен із яких буде представлено парою енантіомерів. Загалом, у реакціях, аналогічних зображених на схемі 19.29, каталізатори Cu дозволяють отримати *транс*-

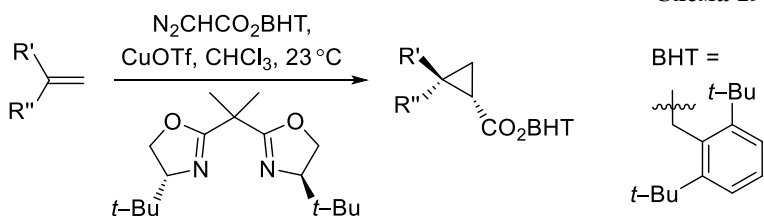
ізомер із досить високою селективністю; на додачу, комплекси Купруму можуть використовуватися для циклопропанування досить широкого кола субстратів, оскільки толерантні до більшості функціональних груп.

Каталізатори на основі Ru дуже ефективні, але підходять лише для обмеженого кола субстратів; у реакціях за участю комплексів Rh рідко вдається досягти високої енантіо- і діастереоселективності. Для *cis*-циклопропанування розроблено ефективні каталізатори на основі Co, але, на жаль, ліганди цих комплексів синтезувати досить важко.

Також варто наголосити, що переважна більшість процедур [2+1] циклоприєднання металокарбеноїдів до кратного зв'язку олефінів ефективна лише для моно- та 1,1-дизаміщених алкенів; 1,2-дизаміщені похідні часто проявляють помірну активність, тоді як більш заміщені, за деякими винятками, не реагують взагалі.

### 19.4.3. Енантіоселективне [2+1] циклоприєднання

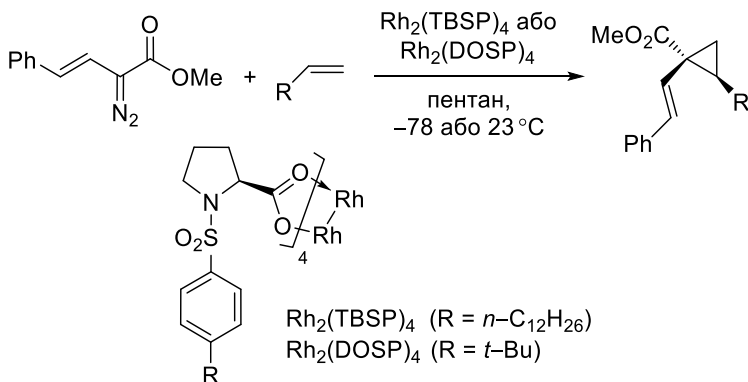
Біс(оксазолінові) ліганди Еванса в комбінації із солями Купруму можна використати для енантіоселективного циклопропанування за участю діазосполук (схема 19.30).



Запропоноване спочатку для 1,1-дизаміщених алкенів, згодом енантіоселективне циклопропанування за Евансом було поширено на фуранові похідні, силільні еноляти та алільні спирти. Слід уточнити, що зображений на схемі 19.30 BHT-естер, завдяки значним просторовим утрудненням, сприяє підвищенню селективності; він стійкий в умовах гідролізу, тому зняття цієї захисної групи відбувається дією  $\text{LiAlH}_4$ , унаслідок чого утворюється первинний спирт.

Енантіоселективне циклопропанування за Девісом здійснюється у присутності комплексів Rh з асиметричним  $\alpha$ -заміщеним піролідиновмісним лігандом (такі ліганди отримують на основі проліну). Оскільки в наведеній реакції (схема 19.31) застосовується діазоацетат із додатковим вінільним замісником, продуктами будуть вінільциклопропани.

Схема 19.31



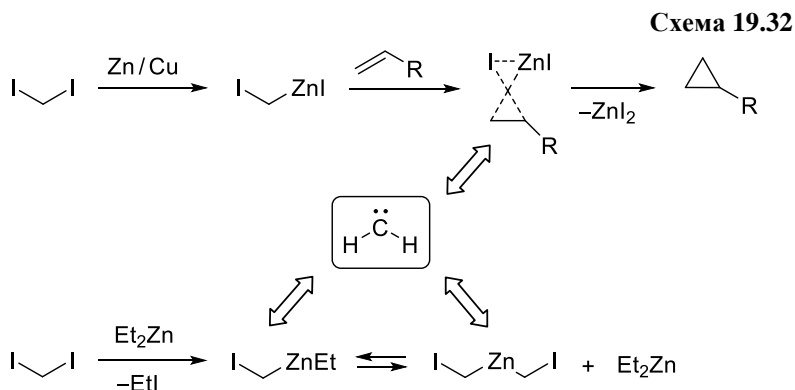
[2+1] Циклоприсєднання карбеноїдів за Девісом одне з небагатьох, яке можна здійснити на тризаміщених алкенах. Також це енантіоселективне циклопропанування може відбуватись внутрішньомолекулярно.

#### 19.4.4. Реакція Сімонса – Сміта

Різновидом [2+1] циклоприсєднання є описаний у 1958 р. Г. Сімонсом та Р. Смітом трикомпонентний процес за участю алкена, дийодометану та цинку (або металічної пари цинк – мідь). У цій реакції відбувається циклопропанування кратного зв'язку алкена активною цинкоорганічною похідною – продуктом взаємодії  $\text{CH}_2\text{I}_2$  та Zn (схема 19.32), що утворюється *in situ*.

Окрім металічного цинку, у перетворенні можна застосовувати діетилцинк: в цьому випадку матимемо рівноважну суміш моно- і дийодометильної похідної металу (схема 19.32). Згаданим вище цинкоорганічним сполукам ( $\text{ICH}_2\text{ZnI}$ ,  $\text{ICH}_2\text{ZnEt}$ ,  $\text{Zn}(\text{CH}_2\text{I})_2$ ) відповідає єдиний синтон – карбен (схема 19.32).





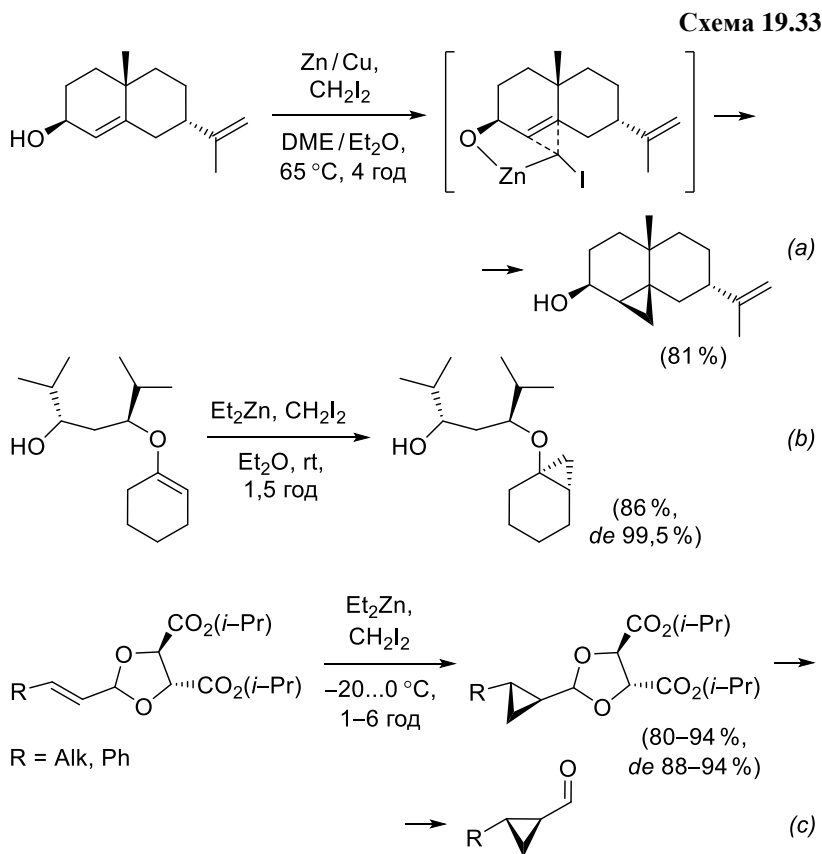
Йодометильна похідна цинку може бути утворена з діазометану та  $\text{ZnI}_2$ . Окрім цинку, для генерації карбеноїду використовують також алюміній та амальгаму самарію (таблиця 19.1).

**Таблиця 19.1**

Реагенти циклопропанування за Сімонсом – Смітом	Активна частинка
$\text{Et}_2\text{Zn}, \text{CH}_2\text{I}_2$	$\text{I-CH}_2\text{-ZnEt}$ або $\text{I-CH}_2\text{-Zn-CH}_2\text{-I}$
$\text{EtZnI}, \text{CH}_2\text{I}_2$	$\text{I-CH}_2\text{-ZnI}$
$\text{CF}_3\text{COOH}, \text{Et}_2\text{Zn}, \text{CH}_2\text{I}_2$	$\text{I-CH}_2\text{-Zn-O-C(=O)-CF}_3$
$\text{Sm}(\text{Hg}), \text{CH}_2\text{I}_2$	$\text{I-CH}_2\text{-SmI}$
$\text{R}_3\text{Al}, \text{CH}_2\text{I}_2$	$\text{I-CH}_2\text{-AlR}_2$
$\text{ZnI}_2, \text{CH}_2\text{N}_2$	$\text{I-CH}_2\text{-Zn-CH}_2\text{-I}$

Алільні спирти – одні з найбільш активних субстратів реакції Сімонса – Сміта, що пояснюється участю гідроксильної групи в утворенні проміжного комплексу; уточнимо, що наслідком координації цинку за гідроксильною групою є також підвищення

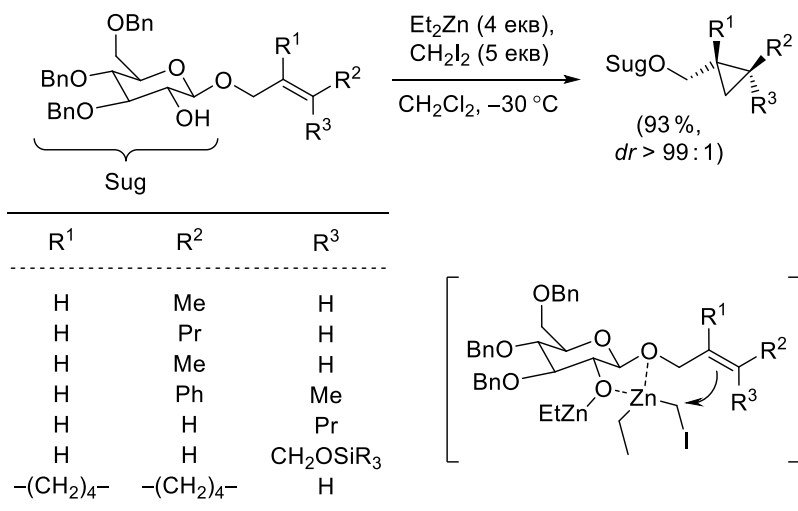
активності метиленового фрагменту. Це дозволяє проводити селективне циклопропанування гідроксиалільного фрагменту за наявності в молекулі іншого зв'язку C=C (схема 19.33a). У комплексоутворенні з цинком можуть брати участь інші оксигеновмісні фрагменти – енольний (схема 19.33b), ацетальний (схема 19.33c). Завдяки цьому циклоприєднання відбувається стереоселективно, з утворенням переважно одного діастереомеру (схема 19.33a–c).



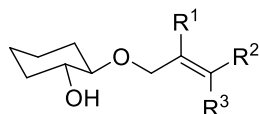
Для ряду алільних спиртів А. Шареттом та співробітниками (див. публікації: *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8160; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7157) було здійснено енантіоселективне цикло-

пропанування дією  $\text{Et}_2\text{Zn}$  та  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (схема 19.34). Хіралною допоміжною групою слугував залишок частково бензильованого моносахариду, приєднаний за гідроксильною групою алільного субстрату. Важливим є наявність у безпосередній близькості від реакційного центру при асиметричному атомі Карбону вільної гідроксильної групи, координація за якою атома Цинку буде надавати напрям атаки кратного зв'язку. Будова проміжного комплексу зображена на схемі 19.34.

**Схема 19.34**



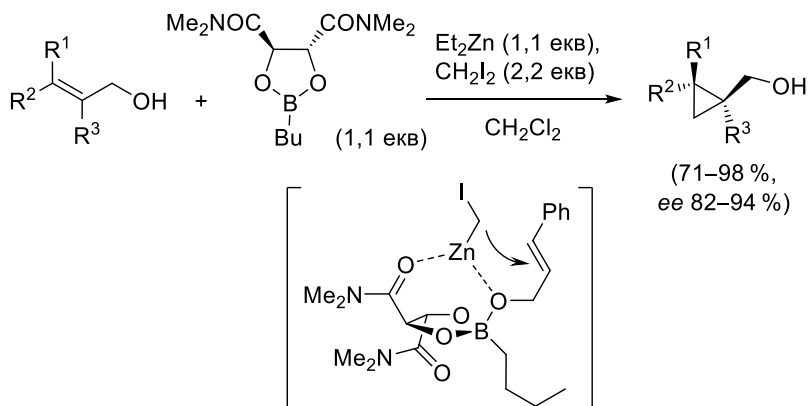
2-Гідроксиглюкопіранозидний залишок знімається у дві стадії в розчині піридину: спочатку дією трифлуорооцтового ангідриду, потім – DMF. У спрощеному варіанті джерелом асиметрії в цій реакції може бути оптично активний віцинальний діол; на рис. 19.2 показано приклад алільної похідної з таким залишком. Перелік замісників  $\text{R}^1$ – $\text{R}^3$  аналогічний такому на схемі 19.34; але відщеплення цієї допоміжної асиметричної групи відбувається важче, ніж вуглеводних фрагментів.



**Рис. 19.2**

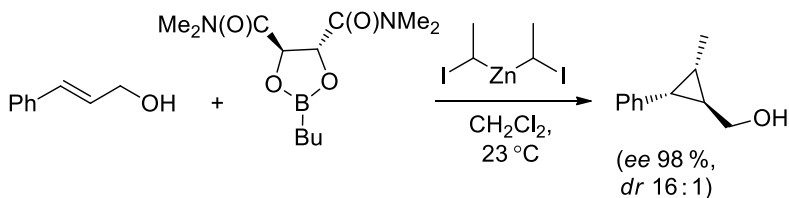
Альтернативний метод енантіоселективного циклопропанування алільних спиртів потребує додавання еквівалентної кількості оптично активного боронату (схема 19.35). Стереохімію продукту визначає будова асиметричного комплексу, утвореного субстратом, каталізатором і йодометилцинком. Як приклад, на схемі 19.35 наведено проміжний комплекс, який формується при циклопропануванні за цим методом коричневого спирту.

Схема 19.35



За взаємодії алкену з ди(2-йодостил)цинком утворюється метилзаміщений циклопропан, тобто сполука з додатковим асиметричним атомом Карбону. Конфігурація цього центру також із достатньою точністю визначається будовою проміжного комплексу з хіральним каталізатором, як, наприклад, це відбувається в реакції, зображеній на схемі 19.36.

Схема 19.36

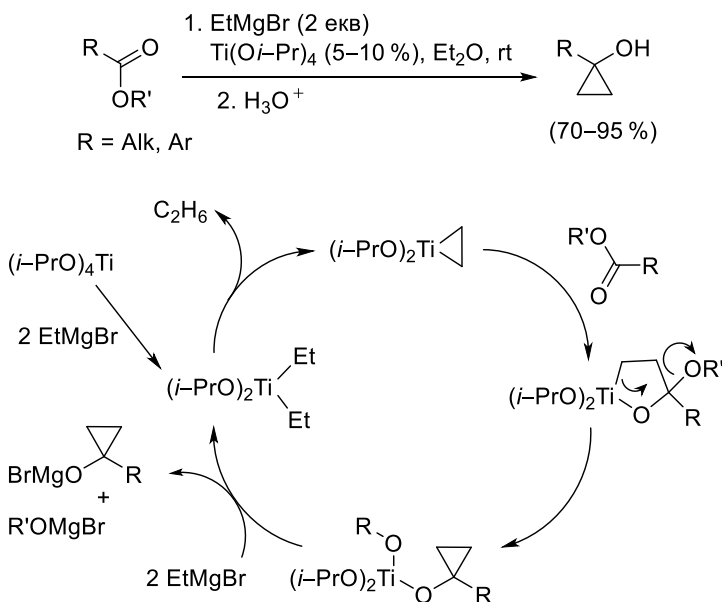


## 19.5. Реакція Кулінковича

У цьому розділі представлено безперечно цікавий спосіб перетворення естерного залишку на фрагмент циклопропанолу. У 1989 р. О. Кулінковичем та співавторами було повідомлено, що таке перетворення відбувається внаслідок дії на естери двох еквівалентів етилмагнійброміду у присутності каталітичних кількостей алкогляту Титану (IV).

Власне активною частинкою є титанациклопропан: цей реагент утворюється внаслідок  $\beta$ -елімінування молекули етану з діетилтитанової похідної (остання є продуктом обміну між алкоглятом Титану та етилмагнійбромідом). Загальну схему реакції та повний каталітичний цикл зображено нижче (схема 19.37).

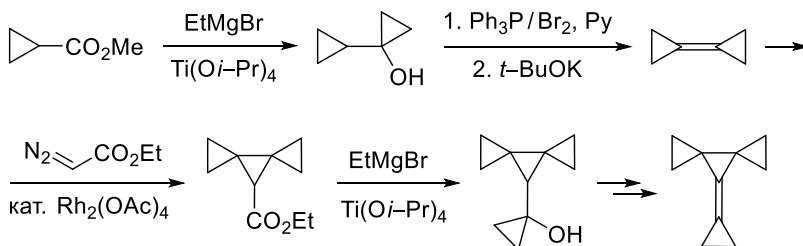
Схема 19.37



Варто відзначити, що реакція Кулінковича відбувається в м'яких умовах і з препаративними виходами, завдяки чому можливо синтезувати досить рідкісні похідні циклопропанолу, які є важкодоступними при спробах отримати їх у інший спосіб.

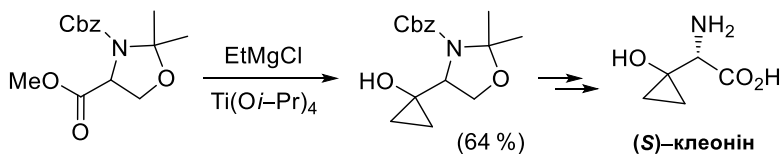
Наприклад, зображена на схемі 19.38 синтетична послідовність включає циклопропанування естерної групи за реакцією Кулінковича (двічі) і циклопропанування C=C-зв'язку діазоетановим естером, а продуктом є напружена структура 7-циклопропілідендиспіро[2.0.2<sup>4</sup>.1<sup>3</sup>]гептану.

Схема 19.38



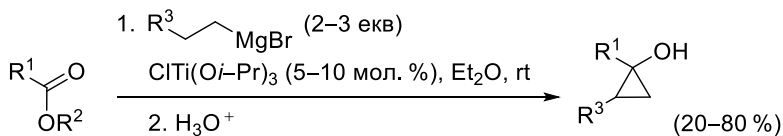
Перетворення на похідну циклопропанолу естеру оксазолідин-4-карбонової кислоти (схема 19.39) і подальше окисне розщеплення оксазолідинового циклу відкриває шлях до природної непротеїногенної циклопропановмісної амінокислоти – клеоніну.

Схема 19.39



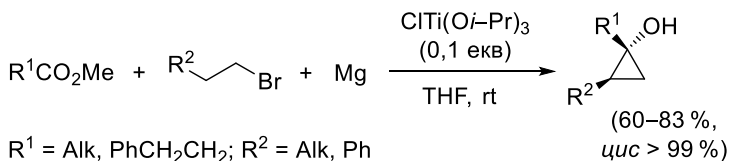
У реакції Кулінковича можна використовувати магнійорганічні похідні з більшим, ніж етильний, алкільним залишком; у такому випадку продуктом реакції буде циклопропанол із додатковим замісником, який переважно займає *цис*-положення стосовно алкільного чи арильного залишку вихідного естеру (схема 19.40). Щоправда, ефективним цей метод буде лише для монозаміщених у  $\beta$ -положенні магнійорганічних сполук, і виходи в таких реакціях у середньому менші, ніж у перетворенні за участю етильних металоорганічних похідних.

Схема 19.40



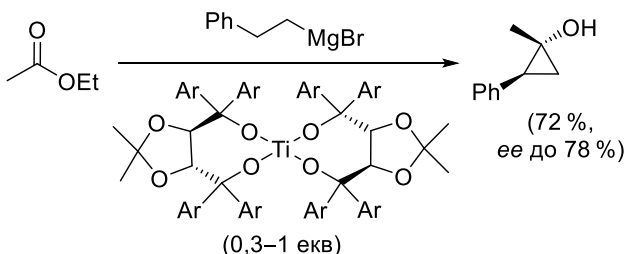
Необов'язково попередньо синтезувати магнійорганічну похідну: реакція відбувається і при утворенні її *in situ*, що мало впливає як на вихід продукту, так і на стереоселективність перетворення.

Схема 19.41



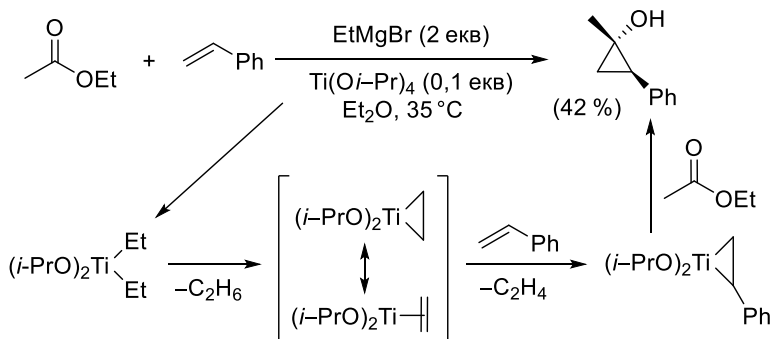
Асиметрична реакція Кулінковича потребує використання хіральних алкоксидів Титану (схема 19.42).

Схема 19.42



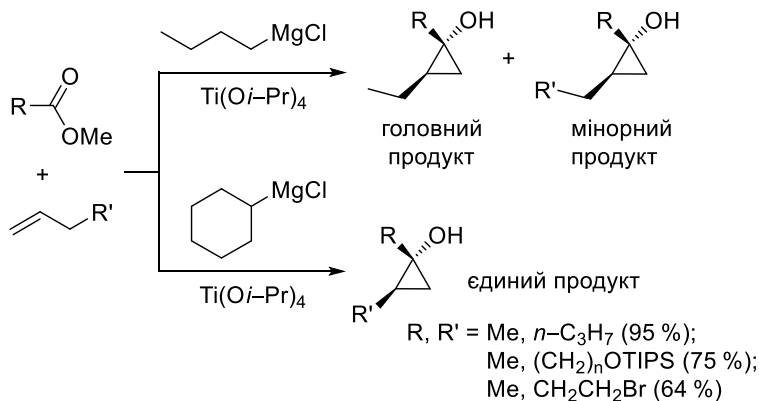
Однією із граничних структур титанацклопропану є  $\pi$ -комплекс Титану з етиленом (схема 19.43), що пояснює можливість заміни етиленового фрагменту іншим алкеном; рівновага цього процесу зміщуватиметься в бік утворення легкого етилену. Отже, якщо реакцію Кулінковича з етилмагнійїодидом проводити у присутності еквівалентної кількості заміщеного алкenu, циклопропанування відбуватиметься за участю останнього, а продуктом реакції буде циклопропан із відповідним замісником (схема 19.43). Такі перетворення суттєво розширили сферу застосування та синтетичні можливості реакції Кулінковича.

Схема 19.43



Звісно, залишок вихідної магнійорганічної сполуки буде конкурентом алкену у процесі циклопрієднання. Нівелювати негативний вплив цього явища допомагає застосування циклічних магнійорганічних похідних.

Схема 19.44



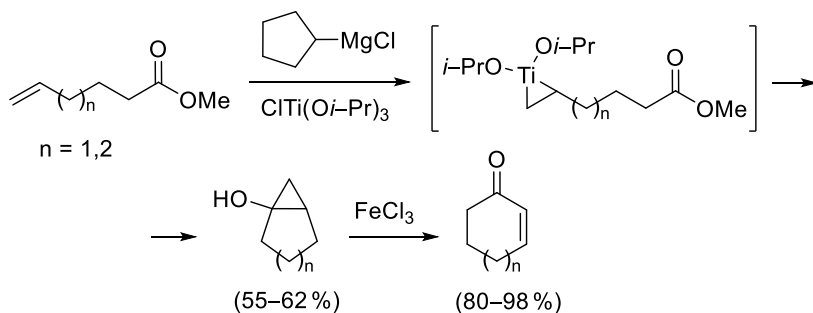
Так, при порівнянні результатів реакції Кулінковича за участі алкенів, що відбувається або з  $n$ -бутилмагнійхлоридом, або з циклогексилмагнійхлоридом (схема 19.44), переваги використання циклічних похідних очевидні: у першому випадку циклопропан із залишком алкену не є основним продуктом, а в другому – циклопропан на основі алкену утворюється як єдиний продукт і з досить високим виходом. Легкість заміни цикліч-



ного фрагменту магнійорганічної сполуки на алкен пояснюють високою напругою у структурі біциклічних інтермедіатів із тричленним циклом.

Внутрішньомолекулярно реакція Кулінковича відбувається з досить високими виходами на основі естерів ненасичених карбонових кислот за умови оптимального розташування подвійного зв'язку щодо естерної групи (схема 19.45).

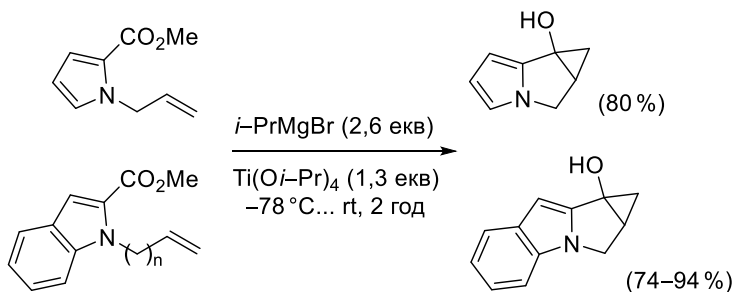
Схема 19.45



Продукти таких реакцій здатні до подальших перетворень. Наприклад, у присутності окисників відбувається розширення основного циклу за рахунок циклопропанового фрагменту й утворення  $\alpha,\beta$ -ненасичених циклічних кетонів (схема 19.45).

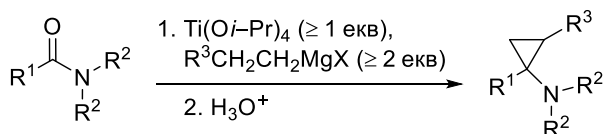
За допомогою внутрішньомолекулярної реакції Кулінковича можна побудувати поліконденсовані циклопропановмісні структури з вузловим атомом Нітрогену (схема 19.46).

Схема 19.46



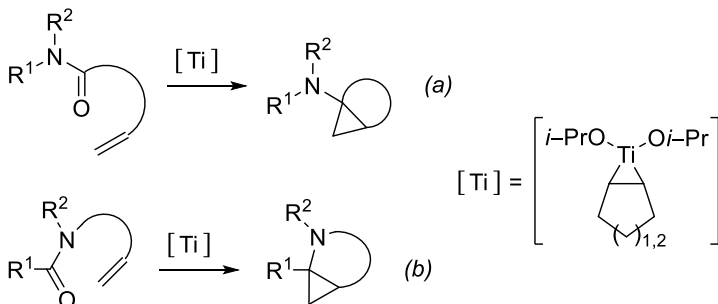
Застосування алкоксидів Титану в комбінації з магнійорганічними похідними допомагає провести циклопропанування не лише естерної, а також і амідної групи (схема 19.47), отримавши таким чином *N,N*-дизамінені циклопропіламіни. Цю реакцію називають *модифікацією де Мейєре*, а її механізм і перелік можливих субстратів близькі до оригінальної реакції Кулінковича.

Схема 19.47



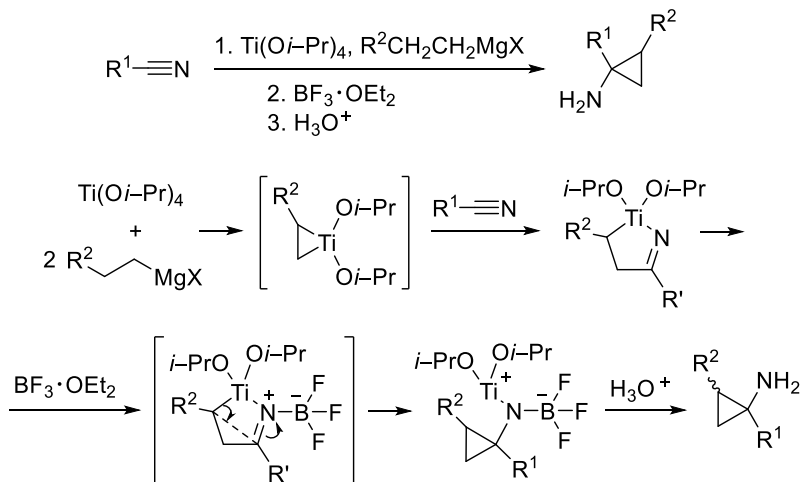
Слід відзначити два різновиди внутрішньомолекулярної реакції де Мейєре, що відрізняються розташуванням зв'язку C=C: або в кислотному залишку (схема 19.48a), або в заміснику при атомі Нітрогену (схема 19.48b). В останньому випадку продуктом реакції буде насичений нітрогеновмісний гетероцикл, конденсований із циклопропаном.

Схема 19.48



*Модифікація Шимоняка* (циклопропанування нітрильної функції) дає можливість синтезувати циклопропани із первинною аміногрупою (схема 19.49). Ця реакція потребує додавання кислоти Льюїса, роль якої – перетворення циклічного титановмісного п'ятичленного інтермедіату на циклопропан, оскільки, на відміну від аналогічного оксигеновмісного циклу, що утворюється при циклопропануванні естерів, вказана нітрогеновмісна структура досить стійка.

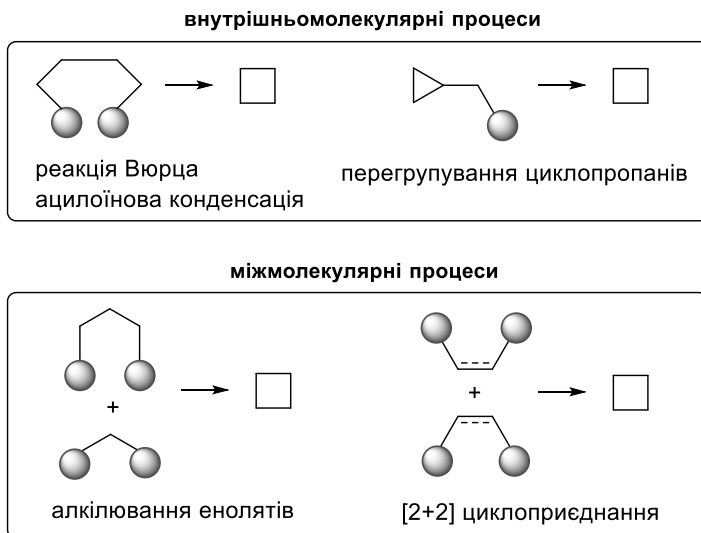
**Схема 19.49**



## 20. Методи утворення циклобутанів

Деякі із способів побудови циклобутанового фрагменту аналогічні таким, що використовуються в синтезі циклопропанів, зокрема, реакція Вюрца та взаємодія енолятів із біфункціональними алкілюючими агентами (схема 20.1). Велике значення в синтезі циклобутанів мають реакції циклоприєднання, а саме, термічного і фотохімічного [2+2] циклоприєднання.

Схема 20.1

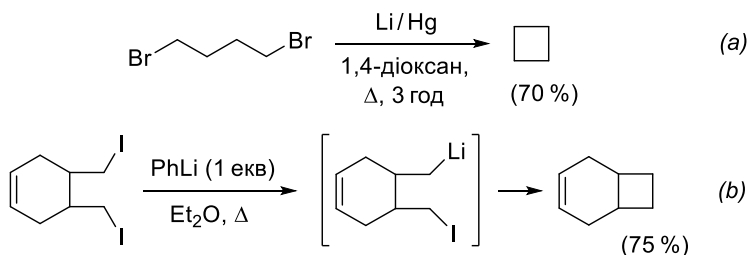


Також для одержання циклобутанів можна використати ацилоїнову конденсацію естерів бурштинової кислоти та перегрупування циклопропанового фрагменту, що супроводжується розширенням циклу.

### 20.1. Реакція Вюрца

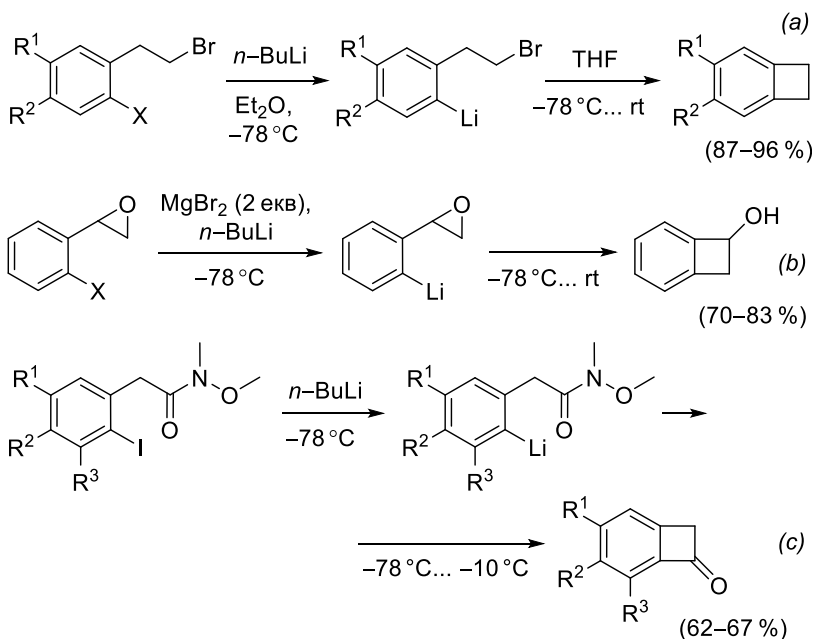
У синтезі циклобутанів шляхом внутрішньомолекулярної реакції Вюрца часто фігурують літійорганічні сполуки, генеровані *in situ*: або дією металічного літію (як варіант – амальгами, схема 20.2a), або дією іншої літійорганічної сполуки (схема 20.2b).

### Схема 20.2



Один із фрагментів, що сполучаються, може бути  $sp^2$ -гібризованим Карбоном бензенового кільця; у такому випадку першою стадією буде літіювання ароматичного циклу, а продуктом – бензоконденсований циклобутан. Залежно від характеру іншого реакційного центру, можна синтезувати власне бензоциклобутани (схема 20.3a), бензоциклобутаноли (схема 20.3b) та бензоциклобутанони (схема 20.3c).

### Схема 20.3

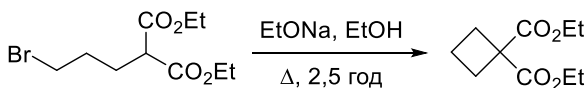


## 20.2. Алкілювання енолятів

### 20.2.1. Алкілювання малонату

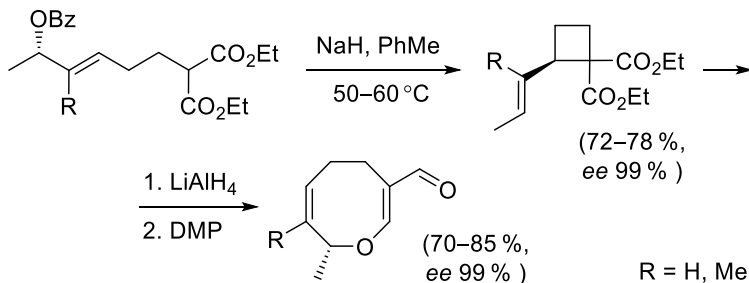
Унаслідок алкілювання малонового естеру 1,3-дигалогенопропаном, яке на першій стадії відбувається міжмолекулярно, а на другій (схема 20.4) – внутрішньомолекулярно, утворюється естер циклобутан-1,1-дикарбонової кислоти.

Схема 20.4



Цінність такого підходу обумовлена можливостями наступного перетворення бічних функціональних груп. Так, у наведеній на схемі 20.5 синтетичній послідовності внутрішньомолекулярне алкілювання активного положення малонату відбувалось за рахунок алільного фрагменту і супроводжувалось алільним перегрупуванням. У подальшому завдяки послідовно проведеному відновленню та обережному окисненню похідної 3-вінілциклобутан-1,1-дикарбонової кислоти (схема 20.5) було отримано сполуку з частково насиченим оксоциновим циклом.

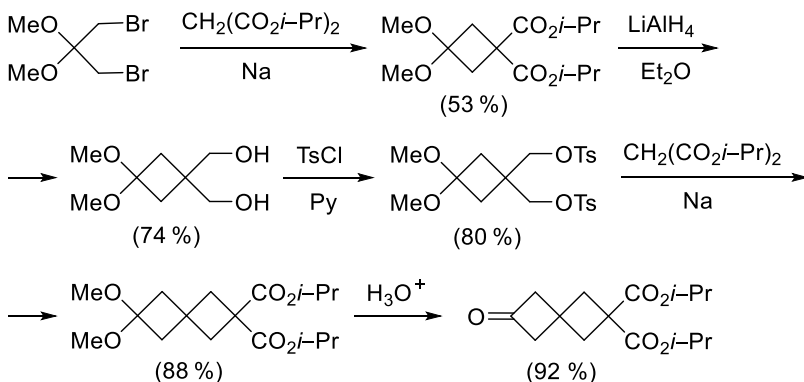
Схема 20.5



Шляхом відновлення карбоксильних груп у складі циклобутан-1,1-дикарбонових кислот і заміни отриманих спиртових груп кращим нуклеофугом отримують циклобутановмісний 1,3-діалкілюючий реагент (схема 20.6). Взаємодія останнього

з іншою молекулою малонату дозволяє отримати спіроциклічну структуру спіро[3.3]гептану. За цією схемою було синтезовано, зокрема, похідну спіро[3.3]гептан-2-ону (схема 20.6).

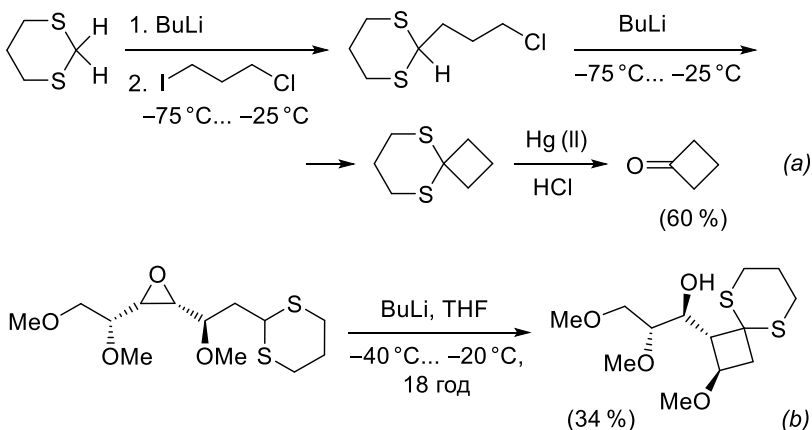
Схема 20.6



### 20.2.2. Алкілювання інших карбаніонів

Окрім малонатів, зручними об'єктами для синтезу циклобутанів шляхом алкілювання 1,3-дигалогеноалканами та їхніми аналогами є тіоацеталі, зокрема, 1,3-дитіани (схема 20.7).

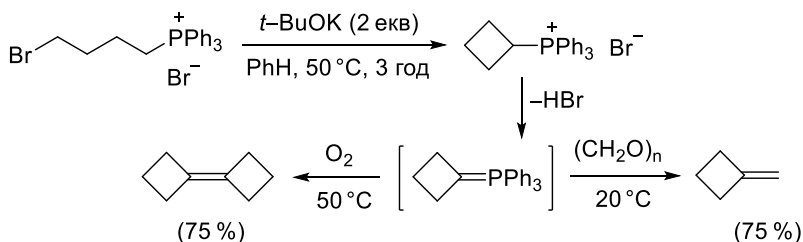
Схема 20.7



У подальшому гідроліз тіоацетального угруповання приведе до циклобутанону (схема 20.7a); звісно, практичне значення ця послідовність має не для самого циклобутанону, а для його заміщених похідних. Якщо алкілювання відбувалось за участю епоксидного фрагменту, продуктом буде циклобутанкарбінол. На схемі 20.7b наведено приклад такого перетворення, здійсненого на основі похідної багатоатомного гідроксильдегіду.

Внутрішньомолекулярне алкілювання ілідів Фосфору відкриває шлях до відповідних циклічних ілідів, у тому числі – циклобутиліденілідів (схема 20.8). За допомогою цих реагентів можна, зокрема, синтезувати циклобутани з екзоциклічним C=C-зв'язком.

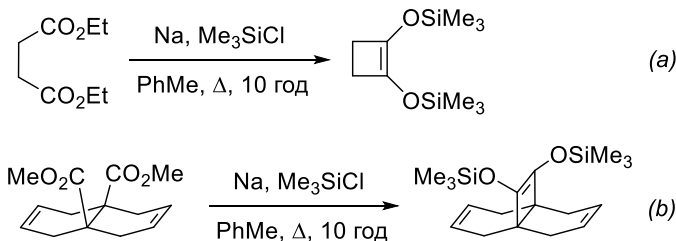
Схема 20.8



### 20.3. Ацилоїнова конденсація

Результатом ацилоїнової конденсації, проведеної у присутності  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , є триметилсилільні етери енольної форми ацилоїнів. (Уточнимо, що власне ацилоїни з чотиричленним циклом відразу руйнуються шляхом розкриття циклу).

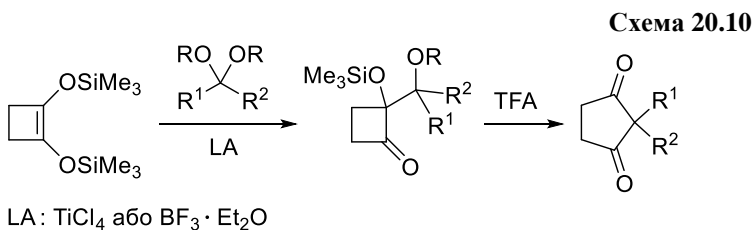
Схема 20.9





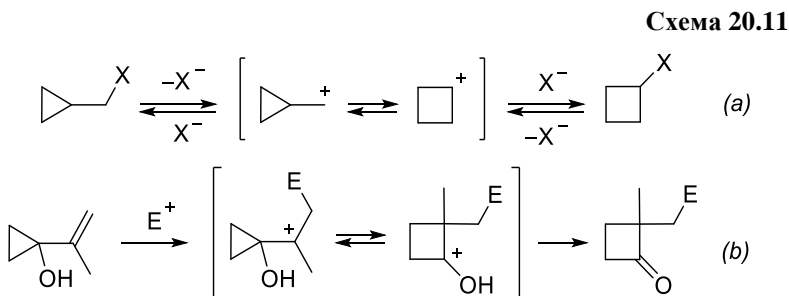
Як метод утворення циклобутанів внутрішньомолекулярна ацилоїнова конденсація може бути застосована як до звичайних естерів бурштинової кислоти (схема 20.9a), так і до більш складних об'єктів, прикладом яких є зображена на схемі 20.9b трициклічна сполука класу пропеланів.

Сполуки, отримані внаслідок конденсації триметилсилільних похідних ацилоїнів з ацетальми за реакцією Мукаями, у кислому середовищі зазнають перегрупування з утворенням циклопентан-1,3-діонів (схема 20.10).



## 20.4. Розширення циклопропанів

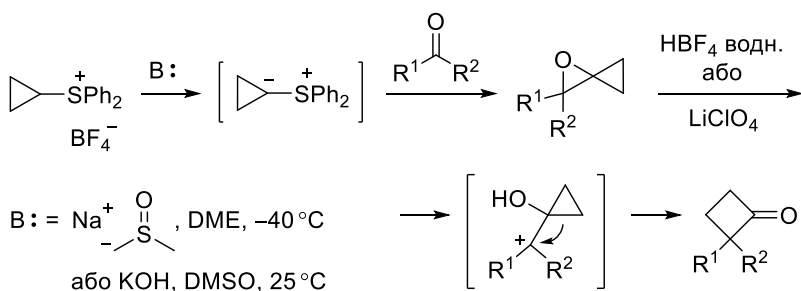
Варіанти розширення циклопропанового фрагменту до циклобутану, що відбувається через стадію карбокатіону, можна розділити на дві групи. Унаслідок реакцій першого типу утворюються сполуки на зразок циклобутанолу, циклобутиламіну чи галогеноциклобутану (схема 20.11a), але сам процес часто буває рівноважним, тому реакційна суміш містить як похідну циклобутану, так і відповідний циклопропан. По суті, такі реакції часто є небажаними, оскільки, наприклад, ускладнюють процеси нуклеофільного заміщення в похідних циклопропану.



Інший тип перетворення є одним із небагатьох дійсно ефективних препаративних методів синтезу 2,2-дизаміщених циклобутанонів (схема 20.11b). В цьому випадку необоротність процесу забезпечується стабілізацією чотиричленного карбокатиону атомом Оксигену групи OH чи подібним замісником.

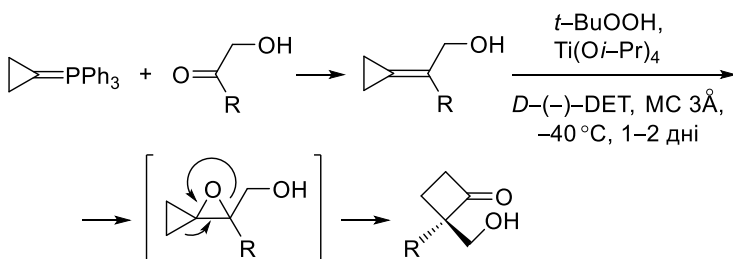
До другої групи належить також перегрупування 1-оксаспіро[2.2]пентанів у відповідні циклобутанони. Самі вихідні сполуки можна синтезувати за реакцією Корі – Чайковського з циклопропіліденіліду та карбонільної сполуки (схема 20.12).

Схема 20.12



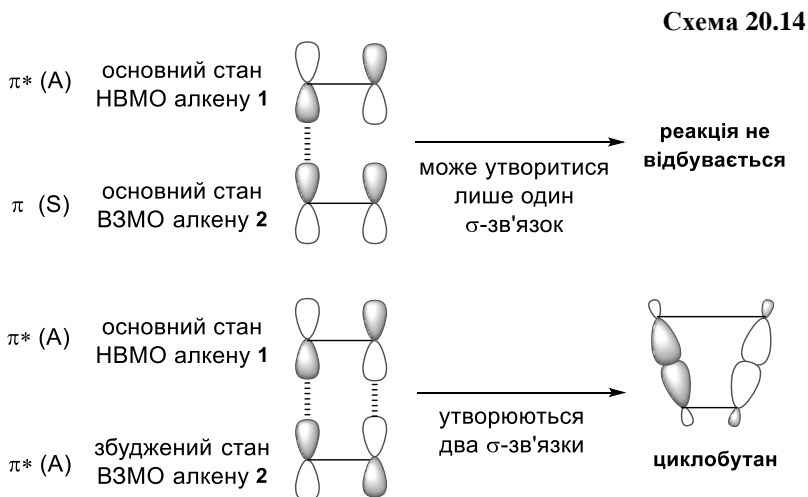
При окисненні 2-циклопропіліденетанолів (їх отримують взаємодією циклопропіліденових ілідів та α-гідроксикетонів) в умовах реакції Шарплеса перегрупування утворених *in situ* оксаспіро[2.2]пентанів відбувається з дуже високою стереоселективністю (схема 20.13).

Схема 20.13



## 20.5. [2+2] Циклоприєднання

Під час утворення чотиричленного циклу шляхом [2+2] циклоприєднання двох алкенів реалізується супра-супраповерхнева топологія перекривання ВЗМО одного з алкенів у збудженому стані та НВМО іншого алкену в основному стані (схема 20.14). Якщо обидві алкени перебувають в основному стані, може утворитися лише один новий  $\sigma$ -зв'язок (схема 20.14), отже, циклоприєднання не відбувається.



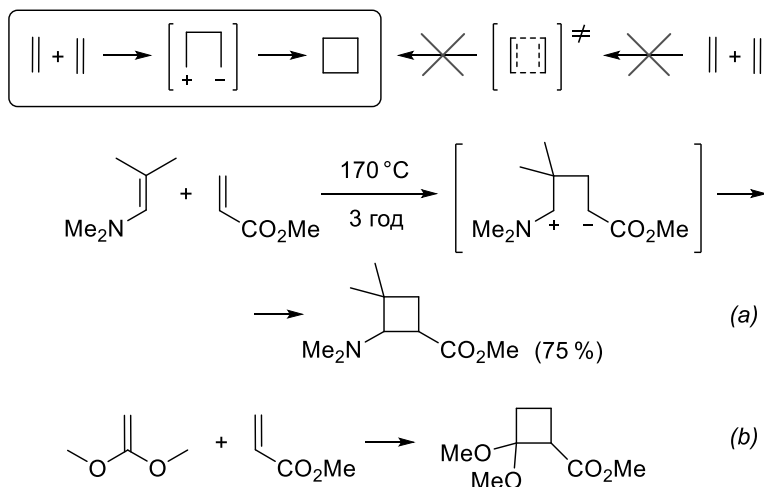
Таким чином, супра-супраповерхнєве [2+2] циклоприєднання є дозволеним лише у випадку перебування одного з реагентів у збудженому стані, тобто при опроміненні. На відміну від фотохімічного, при термічному [2+2] циклоприєднанні за участю алкенів нові  $\sigma$ -зв'язки можуть утворюватися або послідовно, або ж за супра-антараповерхневої топології перехідного стану.

Загалом, слід визнати, що лише невелика кількість процесів, що формально належать до [2+2] циклоприєднання, є справді синхронними.

### 20.5.1. Термічне [2+2] циклоприєднання

Як було вказано вище, при термічному [2+2] циклоприєднанні неможливе синхронне супра-супраповерхнєве перекривання орбіталей (схема 20.15) – лише супра-антараповерхнєва топологія перекривання в сильно деформованому перехідному стані, що зазвичай є невідгідним. Таким чином, має утворитися або проміжний бірадикал, або цвіттеріонний інтермедіат (схема 20.15); останній випадок є більш розповсюдженим.

Схема 20.15

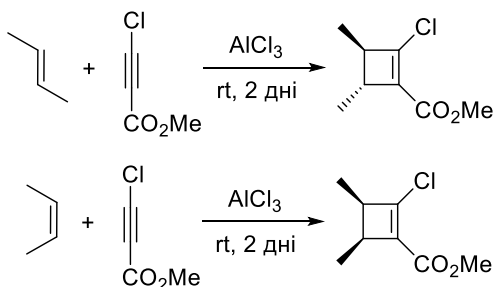


Саме такий перебіг реакції визначає полярний характер алкенів, які схильні до термічного [2+2] циклоприєднання. Вочевидь, С=C-зв'язок одного з алкенів має бути електронозбідненим (акцептор), а іншого – електронозбагаченим (донор). До першої категорії алкенів відносяться акцептори Міхаеля, до другої – енаміни (схема 20.15а), еноли, ацеталі кетенів (схема 20.15b) тощо. Уведення в молекулу двох активуючих груп, відповідно, акцепторних або донорних (схема 20.15b) дозволяє суттєво знизити температуру реакції.

Як і реакція Міхаеля, [2+2] циклоприєднання каталізується кислотами Льюїса, використання яких дозволяє суттєво розширити коло субстратів. Зокрема, якщо електронodefіцитна

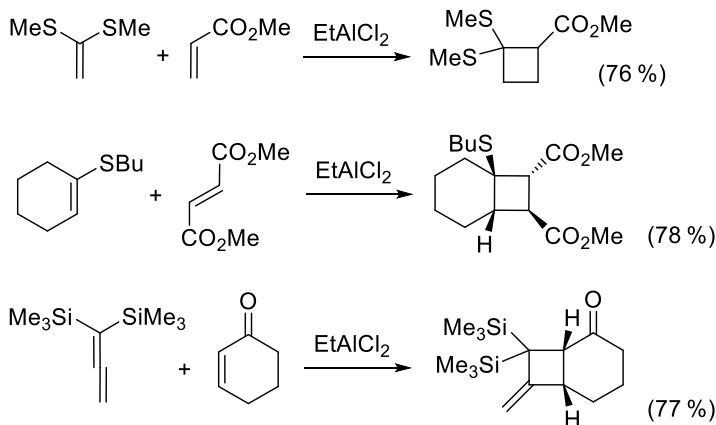
компонента є достатньо активною, в присутності кислоти Льюїса вона може реагувати з алкенами, що не мають активуючих донорних груп (схема 20.16). Такі перетворення відбуваються з високою стереоселективністю: на основі *E*-алкєну формується циклобутан із *транс*-розташуванням відповідних замісників, на основі *Z*-алкєну – *цис*-ізомер (схема 20.16). У цьому випадку стереоселективність свідчить про те, що остання стадія циклізації відбувається швидше, ніж інтермедіат може змінити свою конформацію.

Схема 20.16



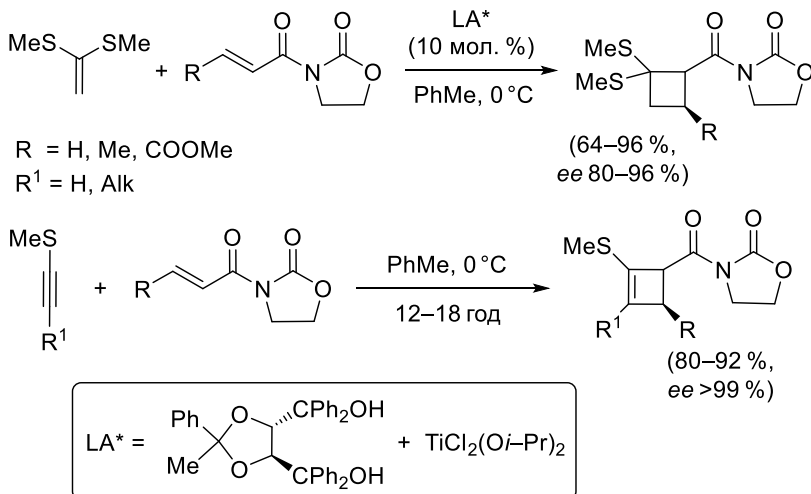
У реакціях за участю сполук із тіоацетальним фрагментом, вінілових тіоетерів або вінілсиланів (схема 20.17) використовують порівняно м'які кислоти Льюїса.

Схема 20.17



Застосування кислоти Льюїса з хіральними лігандами (схема 20.18) дає можливість провести [2+2] циклопрیدнання енантіоселективно, хоча наведений метод придатний для обмеженого кола субстратів.

Схема 20.18



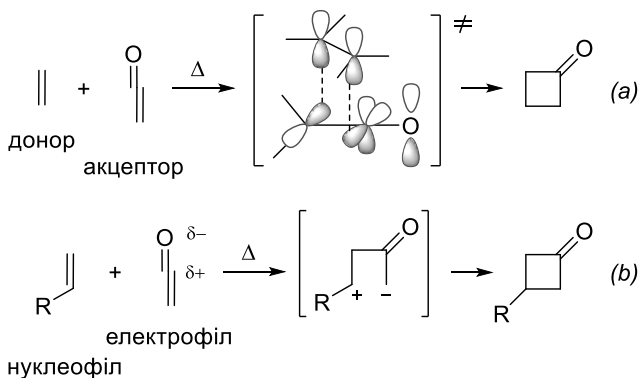
### 20.5.2. Термічне [2+2] циклопрієднання за участю кетенів

Завдяки наявності *sp*-гібризованого атому Карбону для кетенів, на відміну від алкенів, можливе синхронне [2+2] циклопрієднання з супра-антараповерхневою топологією перекривання орбіталей (схема 20.19a). Разом із тим, враховуючи високу поляризацію фрагменту C=C=O, циклопрієднання кетену (сильного електрофілу) до алкену (нуклеофілу) може також відбуватися послідовно (схема 20.19b).

Аргументи на користь синхронного механізму наступні:

- *цис*-олефіни більш реакційноздатні в [2+2] циклопрієднанні з кетенами, ніж відповідні *транс*-ізомери;
- циклопрієднання кетенів до *цис*-алкенів відбувається стереоселективно.

Схема 20.19

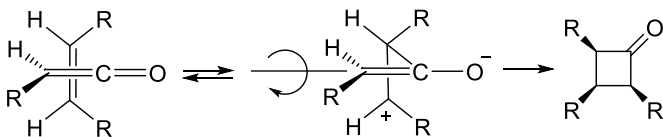


З іншого боку, багато фактів свідчать на користь послідовного [2+2] циклоприєднання кетенів:

- сильні полярні ефекти замісників;
- *транс*-олефіни утворюють суміш *цис*- і *транс*-продуктів;
- спостерігається значний вплив розчинника (але це може бути наслідком стабілізації перехідного стану);
- для багатьох реакцій спостерігаються кінетичні ізотопні ефекти, що характерні для постадійних перетворень;
- розрахунки, виконані Вангом і Хауком для реакцій у газовій фазі, показали високу асинхронність перехідного стану;
- усі стереохімічні ефекти можуть бути пояснені з точки зору послідовного механізму.

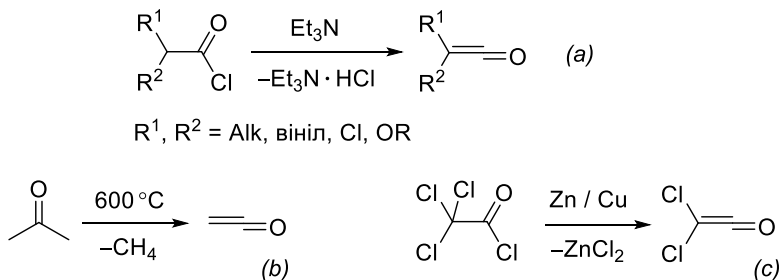
Так, механізм послідовного циклоприєднання пояснює утворення в реакції між кетеном та монозаміщеним алкеном циклобутанону, заміщеного за положенням 3 (схема 20.19b). Також, керуючись цим механізмом, можна передбачити, що продуктом циклоприєднання монозаміщеного кетену та 1,2-дизаміщеного етилену (схема 20.20) буде циклобутан, у якому всі три замісники матимуть *цис*-орієнтацію.

Схема 20.20



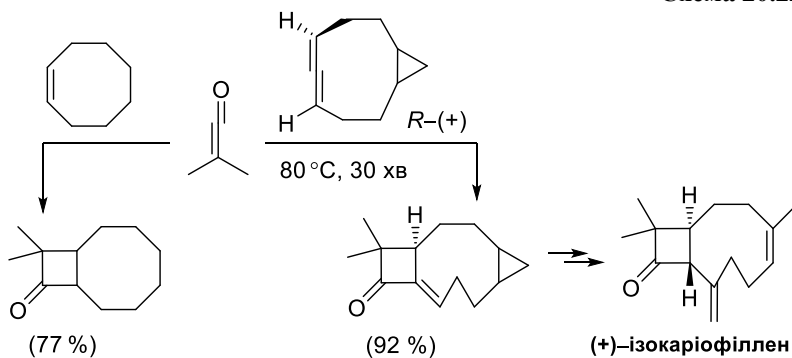
Найбільш універсальними підходами до синтезу кетенів є елімінування молекули галогеноводню від хлороангідридів карбонових кислот, які містять рухливий протон у  $\alpha$ -положенні (схема 20.21a), а також відновне дегалогенування  $\alpha$ -галогенозаміщених ацилгалогенідів.

Схема 20.21



Незаміщений кетен утворюється внаслідок піролізу ацетону (схема 20.21b) у приладі, що називають "кетеновою лампою"; а дихлоркетен можна отримати як із хлороангідриду дихлороцтової кислоти в присутності основи (схема 20.21a), так і дією цинку на хлороангідрид трихлороцтової кислоти (схема 20.21c). На схемі 20.22 показані деякі цікаві реакції [2+2] циклоприєднання за участю диметилкетену; такі перетворення є зручним способом створення фрагменту 2,2-диметилциклобутанону.

Схема 20.22





Синтетичні можливості дихлорокетену ще ширші. Так, [2+2] циклопрієднання дихлорокетену (генерованого *in situ* дією основи на хлороангідрид дихлороцтової кислоти) до циклопентадієну дає конденсовану біциклічну систему із фрагментом 2,2-дихлороциклобутанону (схема 20.23). Гідроліз і перегрупування біциклічної дихлоропохідної приводить до трополону.

Обидва атоми Хлору 2,2-дихлороциклобутанону в умовах відновлення можна послідовно замінити на атоми Гідрогену (схема 20.23); отже, дихлорокетен є синтетичним еквівалентом незаміщеного кетену. Особливу важливим цей факт є з огляду на те, що найпростіший кетен – сполука малостабільна, схильна до димеризації, і швидкість останнього процесу може бути більшою, ніж швидкість взаємодії з деякими малоактивними алкенами.

Схема 20.23

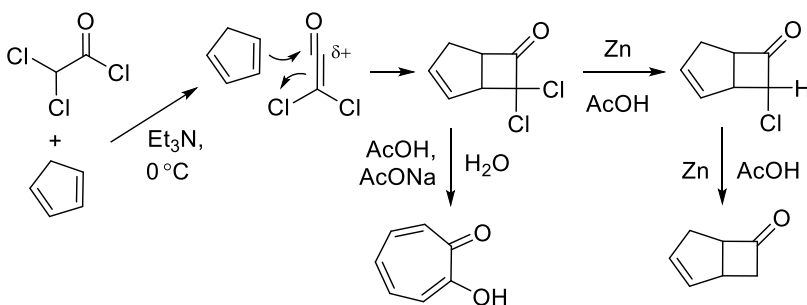
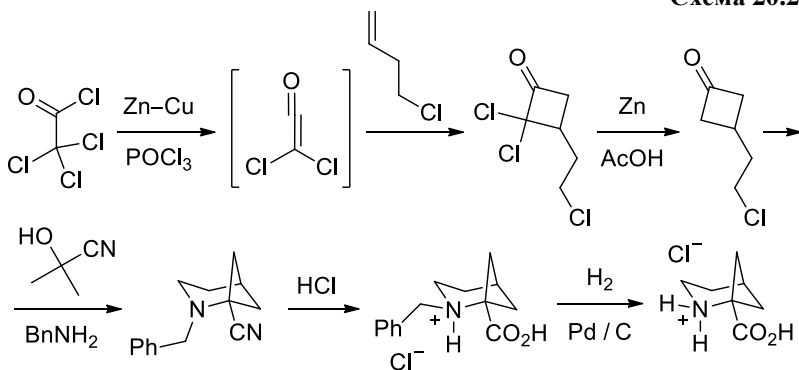


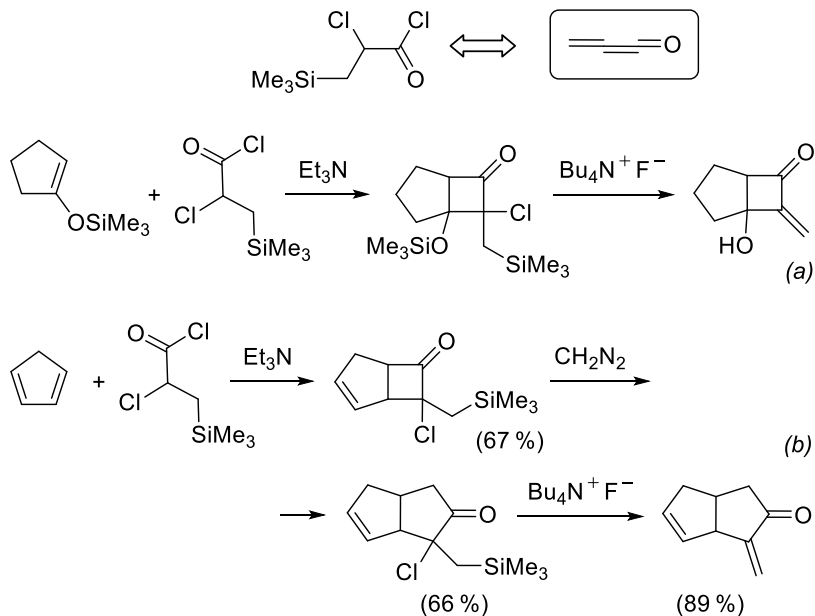
Схема 20.24



Дихлорокетен було використано як синтетичний еквівалент незаміщеного кетену в багатостадійному синтезі конформаційно обмеженого аналога проліну (схема 20.24). Зауважимо, що утворення кетену в цьому випадку було здійснено за реакцією, наведеною на схемі 20.21с, оскільки використання основного середовища (схема 20.21а) у цьому випадку є небажаним.

Хлороангідрид 3-триметилсиліл-2-хлоропропіонової кислоти є синтетичним еквівалентом метиленокетену – синтону із трьома кумульованими кратними зв'язками (схема 20.25). Використовуючи в [2+2] циклоприєднанні синтетичні еквіваленти метиленокетену, у перспективі можливо отримати циклобутанони з метиліденовим фрагментом в  $\alpha$ -положенні. Утворення 2-метиліденциклобутанону відбувається у дві стадії: 1) циклоприєднання за участю утвореного *in situ* (триметилсилілметил)хлорокетену; 2) відщеплення триметилсилільної групи і, як наслідок, хлорид-аніона дією нуклеofilів. На схемі 20.25а показана ця синтетична послідовність за участю силільного еноляту циклопентанону.

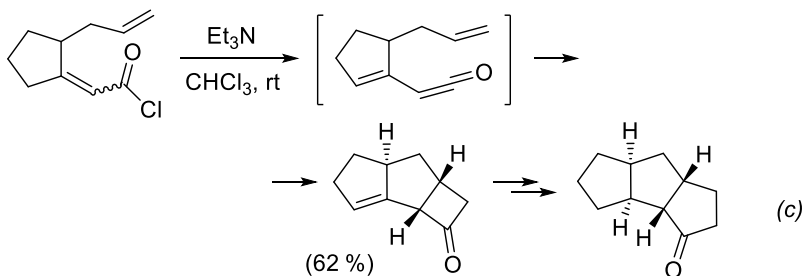
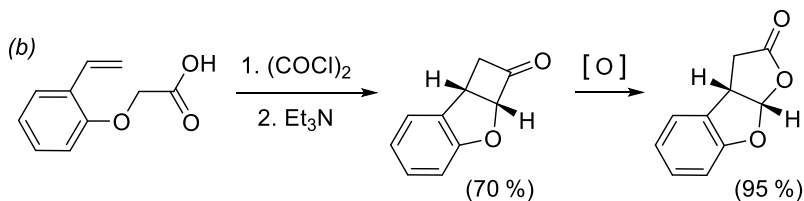
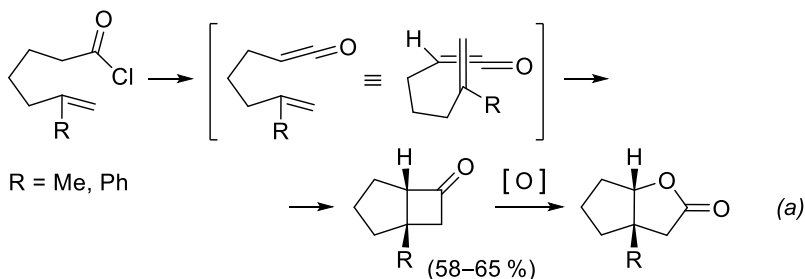
Схема 20.25



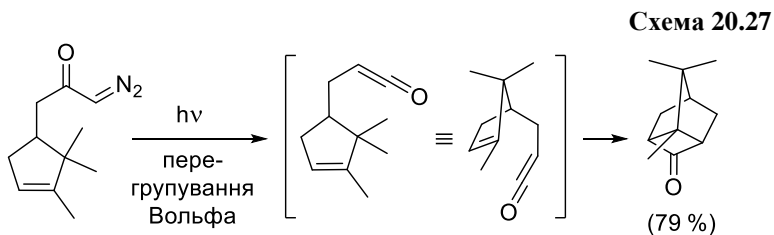
Цікаво, що перед утворенням екзоциклічного зв'язку C=C можна здійснити ряд інших перетворень продукту циклоприєднання метленокетену, наприклад, розширити циклобутанон до циклопентанону дією діазометану (схема 20.25b).

Внутрішньомолекулярне [2+2] циклоприєднання кетенів дає можливість утворити конденсовані поліциклічні системи, до складу яких входить циклобутанон. Останній, завдяки високій реакційній здатності, у перспективі можна перетворити на інші типи циклів, наприклад, окиснити до  $\gamma$ -лактону (схема 20.26a,b) чи розширити до циклопентану (схема 20.26c).

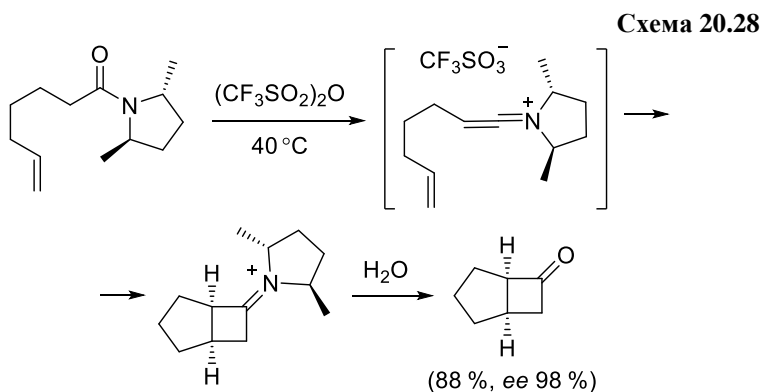
Схема 20.26



У випадку внутрішньомолекулярного [2+2] циклоприєднання кетенового фрагменту та ендоциклічного подвійного зв'язку утворюються поліциклічні структури на зразок зображеної на схемі 20.27; у наведеній реакції кетен було утворено з діазпохідної внаслідок перегрупування Вольфа.



Синтетичними аналогами кетенів є кетенімінієві солі: ці похідні порівняно легко добути із третинних амідів, і гідроліз продуктів їх [2+2] циклоприєднання до С=C-зв'язку також дає циклобутанони. На схемі 22.28 зображено внутрішньомолекулярну реакцію за участю кетенімінієвих солей, у ході якої асиметричний діалкіламіновий фрагмент забезпечує високу енантіоселективність циклоприєднання.



### 20.5.3. Фотохімічне [2+2] циклоприєднання

Як випливає з назви, фотохімічне [2+2] циклоприєднання відбувається за участю молекул, що перейшли у збуджений стан внаслідок опромінення. Енергія фотонів видимого й інфра-

червоного діапазону зазвичай не достатньо висока для переведення більшості сполук із кратними зв'язками у збуджений стан, отже, у фотохімічному циклоприєднанні застосовується ультрафіолетове опромінення. В ультрафіолетовій ділянці, у свою чергу, виділяють декілька діапазонів. За однією із класифікацій вирізняють діапазони А, В і С (табл. 20.1); але в науковій літературі частіше фігурує поділ на "близький" і "дальній" ультрафіолетовий діапазон (табл. 20.2). Унаслідок того, що УФ промені з довжиною хвилі менше 200 нм сильно поглинаються повітрям, дослідження цієї ділянки спектру проводять за допомогою вакуумованих приладів, тому ультрафіолетове випромінювання в діапазоні 200–10 нм можуть називати також "вакуумним".

**Таблиця 20.1**

Діапазон	Довжина хвилі, нм
ультрафіолет А, довгохвильовий або "чорне світло"	400–320
ультрафіолет В, середньохвильовий	320–280
ультрафіолет С, короткохвильовий або "germicial" – бактерицидний	280–100

**Таблиця 20.2**

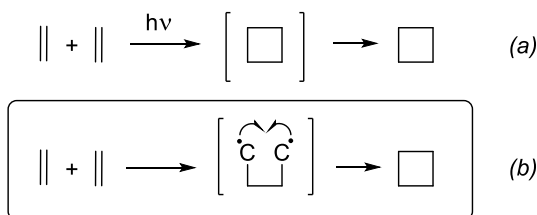
Діапазон	Довжина хвилі, нм
близький	400–300
середній	300–200
дальній	200–122
екстремальний (ультрадальній)	121–10
"вакуумний"	200–10

Традиційно для генерування ультрафіолетового випромінювання використовувалися лампи, заповнені парами ртуті. Їхній корпус виготовлено із кварцу, оскільки звичайне скло погано пропускає УФ промені; сам корпус подвійний, із водяним охолодженням. Ультрафіолетове випромінювання супроводжує іонізацію атомів ртуті, викликану пропусканням між двома електродами електричного струму. Ці пристрої поділяють на "ртутні лампи низького тиску" та "ртутні лампи високого тиску". Насправді, тиск всередині обох типів ртутних ламп значно нижче атмосферного, але в лампах "низького тиску" розрідження сильніше. УФ випромінювання ламп "низького тиску" майже монохроматичне з основним максимумом при 254 нм. Ртутні лампи "високого тиску" більш поширені в лабораторній практиці для проведення фотохімічних реакцій; спектр таких ламп є значно ширшим із основним максимумом у ближньому ультрафіолеті – при 355 нм.







В останні роки поширення набувають світлодіодні джерела ультрафіолетового випромінювання (LED).

Слід наголосити, що у класичному варіанті фотохімічне [2+2] циклоприєднання відбувається в інертній атмосфері, за повної відсутності атмосферного кисню.

**Схема 20.29**



Діаграма станів алкену

	основний стан	збуджений стан (час життя $10^{-8}$ с)	збуджений стан (час життя $10^{-6}$ с)
НВМО			
ВЗМО			

Фотохімічне [2+2] циклоприєднання можна зобразити або як синхронне (схема 20.29a) або як послідовне утворення двох нових зв'язків (схема 20.29b). Проте, оскільки при збудженні алкен швидко переходить у триплетний стан, фактично реалізується другий механізм, який відбувається через утворення проміжного бірадикалу (до речі, саме тому атмосферний кисень інгібує такі реакції).

Загалом, енергія максимумів випромінювання ртутних ламп не повністю збігається з енергетичними переходами між основним і збудженим станом як звичайних, так і спряжених алкенів. Як наслідок, для проведення фотохімічного [2+2] циклоприєднання бажаною є наявність сенсibilізаторів, які, після того як самі переходять у збуджений стан, передають енергію субстрату. Найбільш поширені сенсibilізатори в процесах фотохімічного [2+2] циклоприєднання – бензофенон та ацетофенон.

Енони (і взагалі алкени з електроноакцепторними замісниками) легше, ніж електронозбагачені алкени, переходять у збуджений стан (рис. 20.1); ця група сполук при опроміненні на довжині хвилі 315 нм досить ефективно вступає в міжмолекулярні реакції циклоприєднання (аналогічні реакції з незаміщеним етиленом відбуваються лише при активації жорстким ультрафіолетовим випромінюванням).

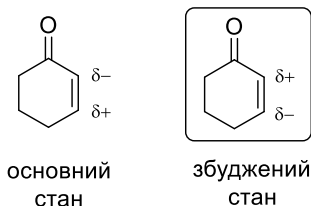
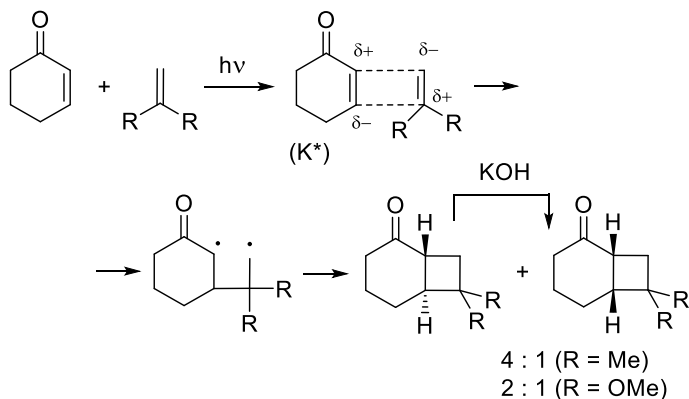


Рис. 20.1

У збудженому стані кратний зв'язок енонів характеризується значним розподілом зарядів, протилежним до полярності основного стану, завдяки чому процеси [2+2] циклоприєднання енонів і сполук із поляризованим зв'язком С=C відбуваються з помітною регіоселективністю (схема 20.30).

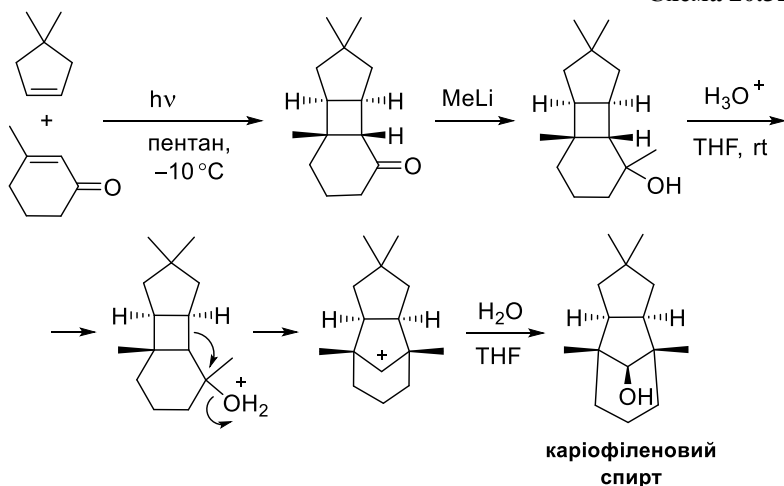
Фотохімічне циклоприєднання енонів не має синхронного характеру, внаслідок чого може утворитися суміш *цис*- і *транс*-продукту; цікаво, що відразу після фотохімічної реакції в реакційній суміші переважатиме менш термодинамічно стабільний *транс*-ізомер. В основному середовищі такий кінетичний продукт може перегрупуватись у більш стабільний ізомер (схема 20.30).

Схема 20.30



Оскільки конденсовані циклобутани схильні до різного роду перегрупувань, [2+2] циклоприєднання за участю циклічних енонів нерідко фігурує в багатостадійних синтезах, зокрема, природних насичених поліциклічних структур (схема 20.31).

Схема 20.31

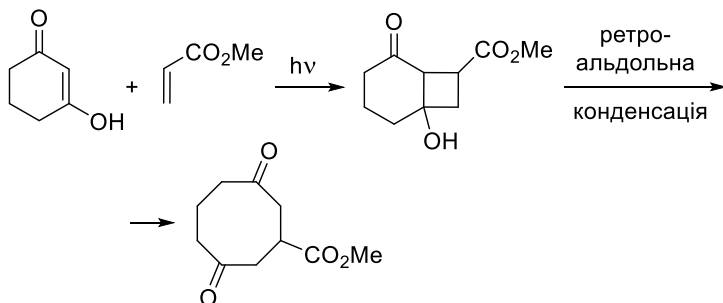


Унаслідок [2+2] циклоприєднання алкенів і 1,3-дикетонів (за зв'язком C=C їхньої енольної форми) утворюються циклобутановмісні β-гідроксикетони (схема 20.32), здатні до ретро-



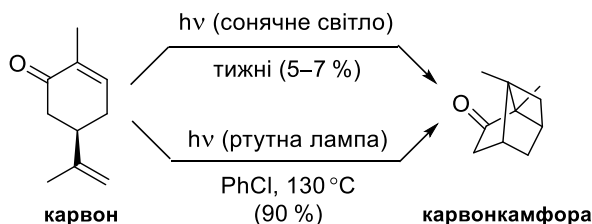
альдольної реакції. Найбільше значення ця синтетична послідовність, що називається *реакцією де Майо*, має для циклічних похідних, оскільки є зручним методом синтезу циклічних дикетонів із циклом середнього розміру (схема 20.32).

Схема 20.32



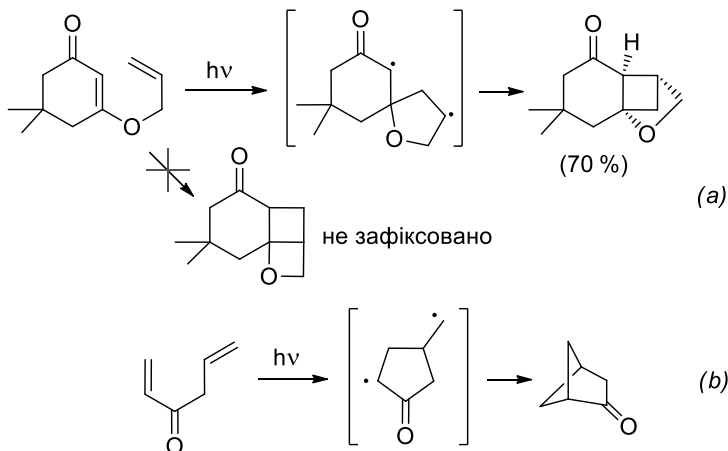
Як було вказано вище, внутрішньомолекулярне [2+2] циклоприєднання відкриває шлях до місткових структур, інколи досить складних і просторово напружених. Саме таким чином природний терпеноїд карвон утворює похідну камфори (схема 20.33). Уперше цей процес було зафіксовано унаслідок опромінення карвону сонячним світлом упродовж кількох тижнів; пізніше цю реакцію з високим виходом було направлено здійснено при нагріванні й опроміненні ртутною лампою.

Схема 20.33



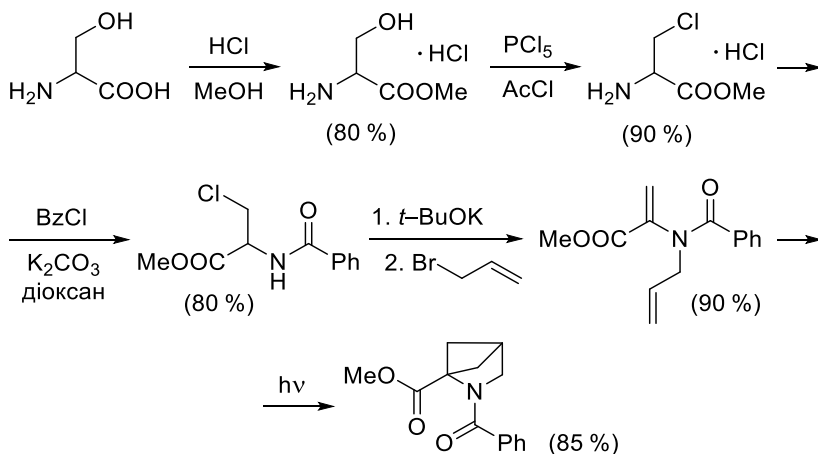
Вибір між двома можливими регіоізомерами – продуктами внутрішньомолекулярного [2+2] циклоприєднання – диктується будовою проміжного бірадикалу, що переважно є похідною п'ятичленного циклу; ця закономірність відома як "*правило п'яти*".

Схема 20.34

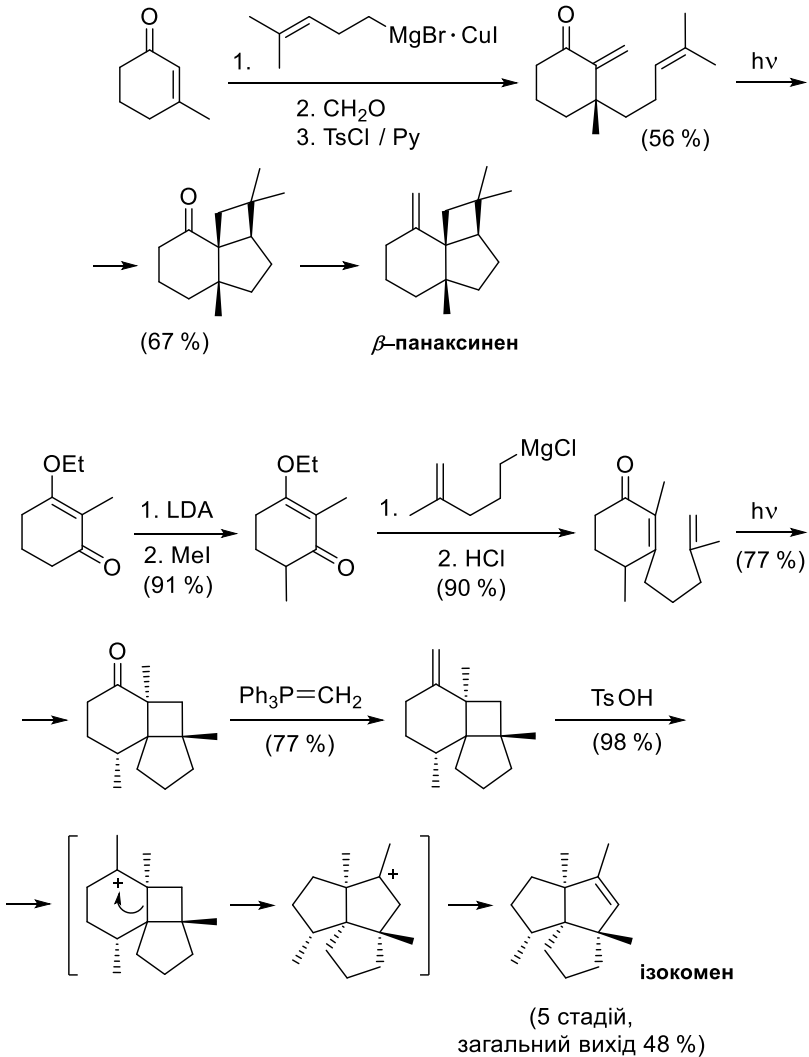


Вказане правило діє і для гетероциклічних (схема 20.34a), і для карбоциклічних систем (схема 20.34b). "Правило п'яти" було підтверджено багатьма прикладами (схема 20.35).

Схема 20.35

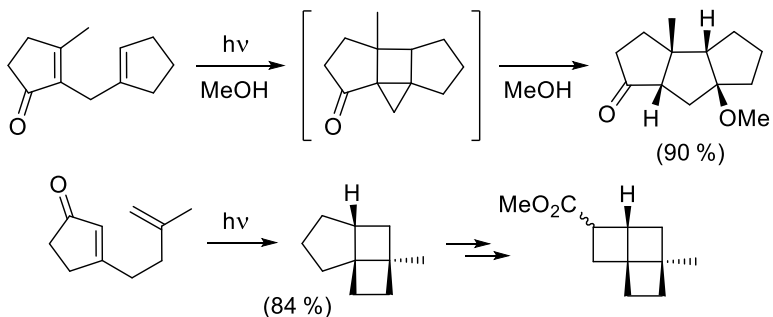


**Схема 20.35 (закінчення)**



Відомі нечасті випадки порушення "правила п'яти"; два з них наведено на схемі 20.36.

Схема 20.36



Каталітична дія трифлату Купруму виявилась дуже ефективною для внутрішньомолекулярного [2+2] циклоприєднання за участю похідних алілового спирту. Цей прийом дозволив розв'язати ряд проблем, пов'язаних із неможливістю здійснити циклоприєднання для відповідних енонів (схема 20.37).

Схема 20.37

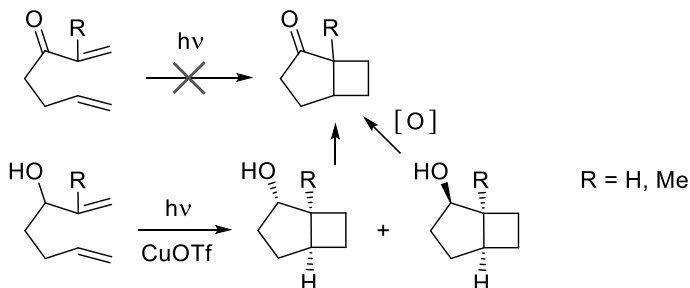
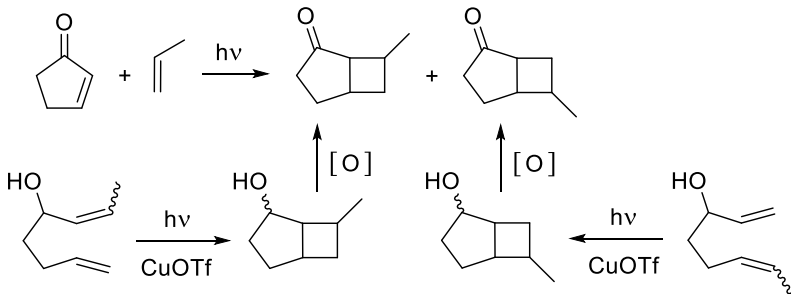
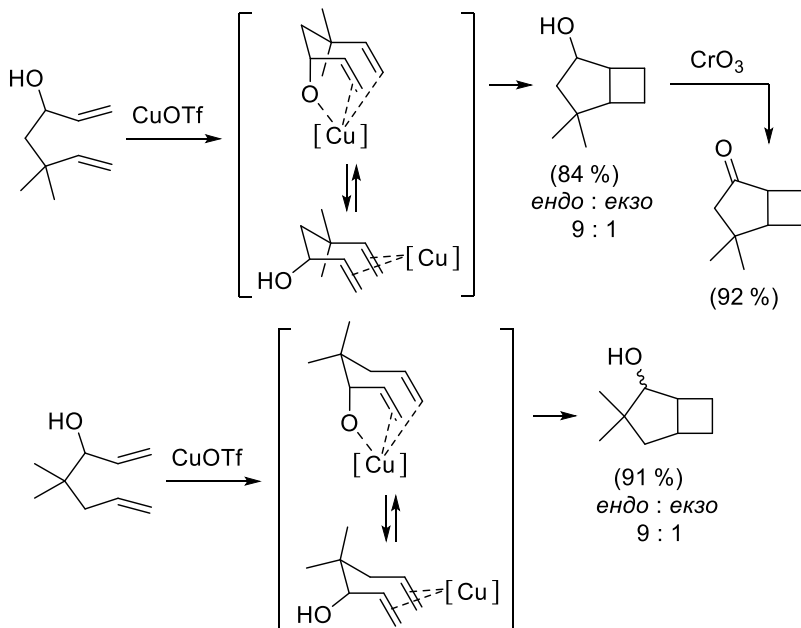


Схема 20.38



Циклопрієднання похідних алілового спирту, каталізоване трифлатом Купруму, визначається високою регіоселективністю, отже, може застосовуватися в тих випадках, коли регіоселективність циклізацій за участю відповідних кетонів низька (схема 20.38).

Схема 20.39

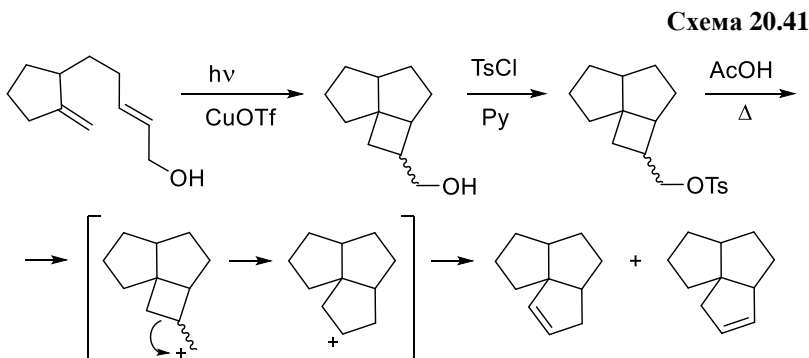
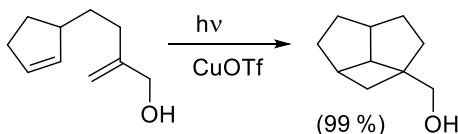
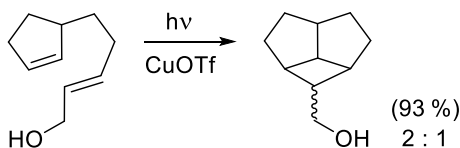


Каталітична дія  $\text{CuOTf}$  ґрунтується на його здатності утворювати  $\pi$ -комплексі зі сполучуваними кратними зв'язками: в УФ спектрі таких комплексів з'являються довгохвильові смуги поглинання, що сильно знижує необхідну для [2+2] циклопрієднання енергію у порівнянні з початковими алкенами. Звичайно, катіон Купруму (I), як і інші перехідні метали, може координуватися за кратним зв'язком незаміщених алкенів, але навіть присутність  $\text{CuOTf}$  не дозволяє залучити ці малоактивні субстрати до циклопрієднання (винятком тут є напружені циклічні структури на зразок норборнену). Лише додаткове зв'язування катіону металу з атомом Оксигену забезпечує достатню стабільність комплексу і реакційну здатність алкенового фрагменту; саме

тому каталітична дія  $\text{CuOTf}$  є максимально ефективною для субстратів з фрагментом алілового або гомоалілового спирту.

Співвідношення між *екзо*- і *ендо*-аддуктами в таких реакціях переважає на користь того з них, що утворюється з комплексу з наявним зв'язуванням катіону Купруму (I) із гідроксильною групою, тобто *ендо*-аддукту (схема 20.39). *Екзо*-аддукт може бути основним продуктом у випадку, коли утворенню *ендо*-комплексу перешкоджають об'ємні замісники.

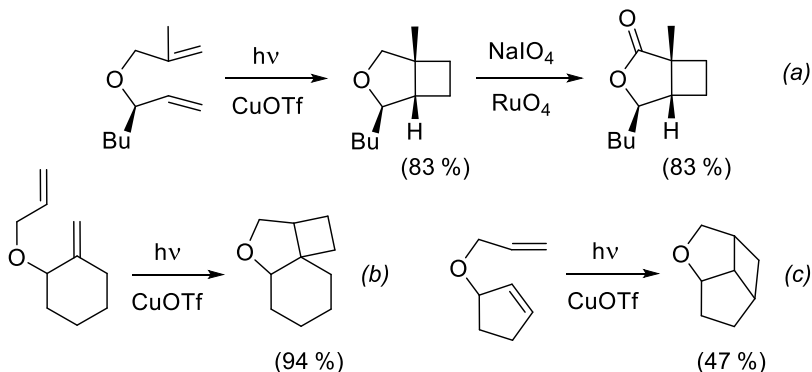
Шляхом [2+2] циклопрієднання, каталізованого  $\text{CuOTf}$ , було синтезовано систему октагідро-1*H*-циклобута[*cd*]пенталену (схема 20.40).



Завдяки здатності циклобутанкарбінолів до перегрупувань (переважно з розширенням циклу) циклобутановмісні конденсовані структури можна легко перетворити на відповідні похідні циклопентану (схема 20.41).

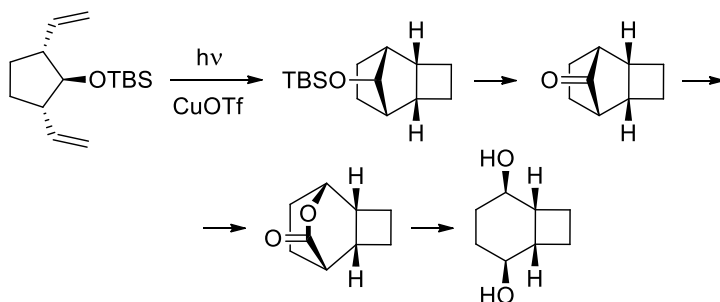
Внутрішньомолекулярне [2+2] циклопрієднання діалілових естерів приводить до похідних 3-оксабіцикло[3.2.0]гептану (схема 20.42), тетрагідрофурановий цикл яких може бути окисненим до  $\gamma$ -лактуноу (схема 20.42a).

Схема 20.42



Отже, внутрішньомолекулярне [2+2] циклопрієднання алільних субстратів – елегантний спосіб одночасної побудови систем конденсованих чотири- та п'ятичленних циклів. Цікаво, що аналогічні системи з шестичленими циклами за допомогою таких реакцій утворюються набагато важче. Прикладом утворення сполуки на основі біцикло[4.2.0]октанової системи є фотохімічна реакція похідної 2,5-дивінілциклопентанолу (схема 20.43); цільовий продукт було утворено шляхом руйнування одного з містків продукту циклопрієднання.

Схема 20.43



## 21. Методи утворення циклопентанів

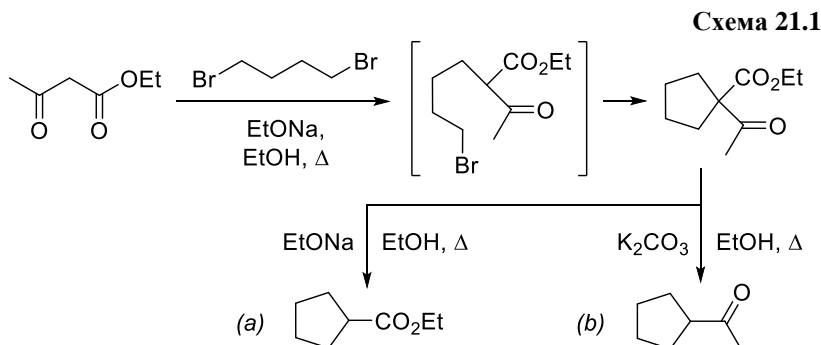
Циклопентан – один із найбільш стабільних і термодинамічно вигідних насичених карбоциклів. Цей факт обумовлює як велику чисельність сполук із циклопентановим фрагментом, так і різноманітність підходів до їх синтезу.

У цьому розділі представлені основні на сьогодні підходи до утворення циклопентанів: від класичних циклоконденсацій енолятів до новітніх розробок у галузі метал-каталізованих та синхронних процесів.

### 21.1. Алкілювання та ацилювання енолятів

#### 21.1.1. Циклоконденсації $C_1+C_4$

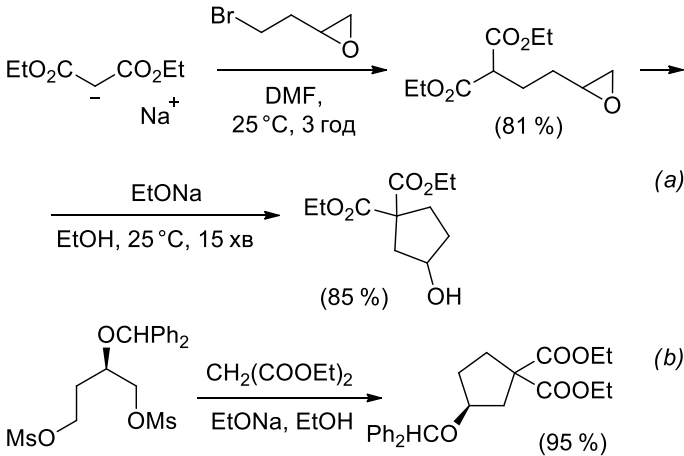
Група циклоконденсацій за схемою  $C_1+C_4$  представлена переважно різними варіаціями алкілювання 1,4-діалкілюючими агентами активної метиленової ланки ацетооцтового чи малонowego естерів. Використання в такій реакції ацетооцтового естеру в подальшому дає можливість утворити циклопентанкарбонові кислоти (кислотне розщеплення, схема 21.1a) або метилциклопентилкетони (кетонне розщеплення, схема 21.1b).



Епоксиди як алкілюючі групи дають можливість отримати похідні із гідроксильною функцією (схема 21.2a). Інший підхід до синтезу оксипохідних циклопентанів ґрунтується на використанні 1,4-діалкілюючих агентів із захищеною гідроксильною групою в основному ланцюзі (схема 21.2b).



Схема 21.2

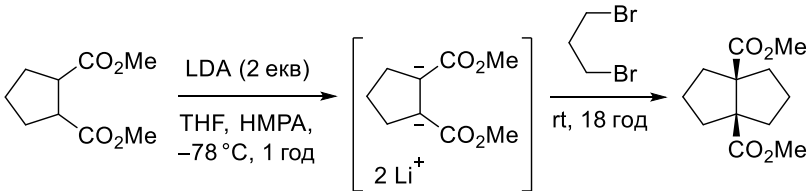


Виходи в таких реакціях, зазвичай, досить високі, особливо у випадку порівняно простих субстратів.

### 21.1.2. Циклоконденсації $C_2+C_3$

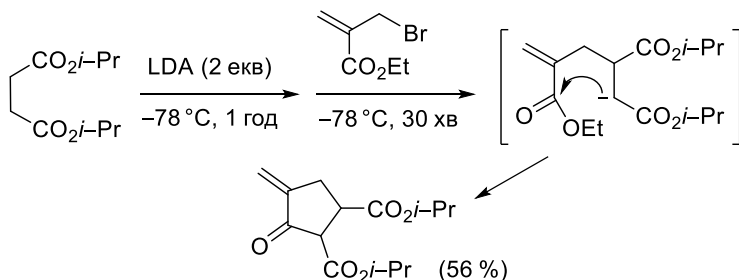
Найбільш застосовні циклоконденсації за схемою  $C_2+C_3$  можна умовно поділити на дві групи. До однієї відносяться циклізації за участю 1,2-бінуклеofilів і 1,3-біелектрофілів. Так, при взаємодії діеноляту, утвореного з естеру бурштинової кислоти, і 1,3-дигалогеноалкану утворюється естер циклопентан-1,2-дикарбонової кислоти. Ця похідна все ще містить здатний до повторного алкілювання фрагмент бурштинового естеру, і її обробка 1,3-дибромпропаном дає естер пергідропенталендикарбонової кислоти (схема 21.3).

Схема 21.3



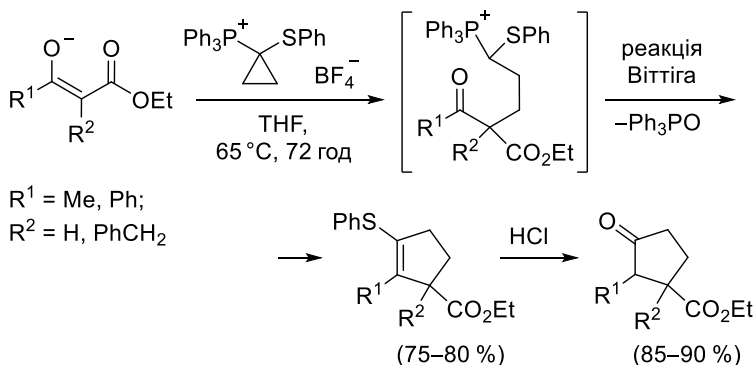
При взаємодії бурштинового естеру із 2-(бромометил)-акрилатом одна з активних метиленових ланок зазнає алкілювання, а інша – ацилювання (схема 21.4), формуючи таким чином циклопентанон із екзоциклічним зв'язком C=C.

Схема 21.4



Альтернативний підхід до  $\text{C}_2+\text{C}_3$  циклоконденсації використовує субстрати, кожен із яких містить і електрофільний, і нуклеофільний атом Карбону. Наприклад, унаслідок взаємодії еноляту  $\beta$ -кетоестеру з похідною циклопропілфосфонію послідовно відбуваються алкілювання (за рахунок циклопропанового фрагменту) і реакція Віттіга (схема 21.5); гідроліз сульфанільного фрагменту при подвійному зв'язку приводить до появи в циклопентановому фрагменті кетогрупи.

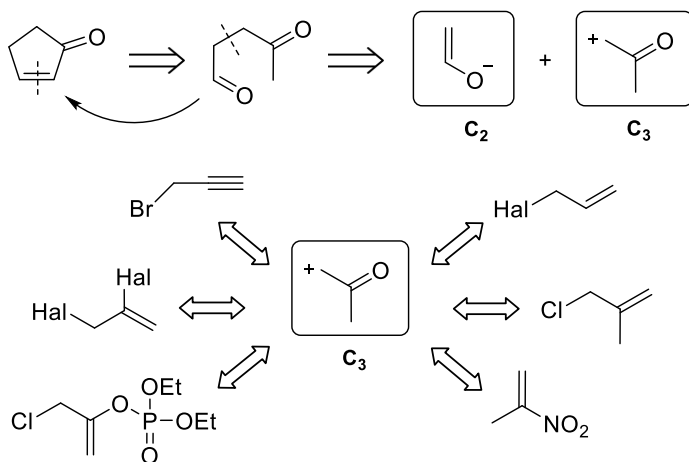
Схема 21.5



## 21.2. Альдольні циклізації

Найпростіша речовина, що внаслідок альдольної циклізації може утворити похідну циклопентану (а саме, циклопент-2-ен-1-он), – 4-оксопентаналь (схема 21.6). Ретросинтетичний аналіз цієї сполуки приводить до висновку, що необхідні для альдольної циклізації інтермедіати можна отримати при взаємодії енолів із різноманітними С-електрофілами, що відповідають зображеному на схемі 21.6 позитивно зарядженому синтону.

Схема 21.6

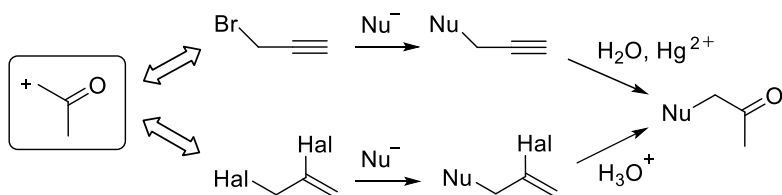


Найбільш очевидне рішення для синтону C<sub>3</sub> (схема 21.6) – α-галогенокетон, але ці сполуки створюють ряд проблем, пов'язаних із можливістю альтернативної реакції за карбонільною групою, внаслідок якої утворюються похідні фурану. (Уточнимо, що деякі із синтезованих таким чином фуранів вдається шляхом рециклізації перетворити на похідні циклопентану). Тому як еквіваленти згаданого вище C<sub>3</sub>-синтону частіше використовують інші речовини (схема 21.6), зокрема, алкілюючі агенти алільного та пропаргільного типів, еноли аліфатичних α-галогенокетонів, нітроалкени. Отже, для одержання субстратів альдольної циклізації, унаслідок якої утвориться цикло-

пентенон, можна використати досить широке коло похідних, що забезпечує надзвичайне різноманіття цієї групи реакцій.

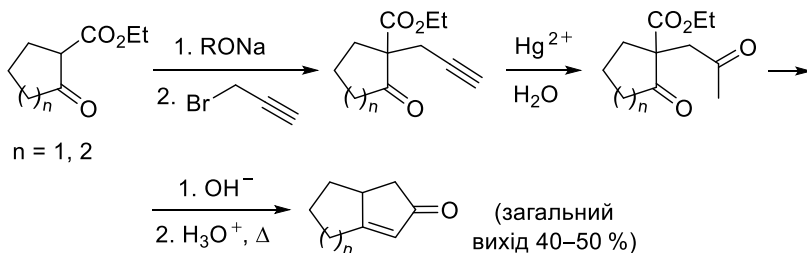
Загальна стратегія синтезів за участю пропаргілброміду та 2,3-дигалогеноалкенів зображена такою послідовністю (схема 21.7): взаємодія вказаних сполук як алкілюючих агентів із *C*-нуклеофілом і подальша гідратація кратного зв'язку, зокрема, за реакцією Кучерова.

Схема 21.7



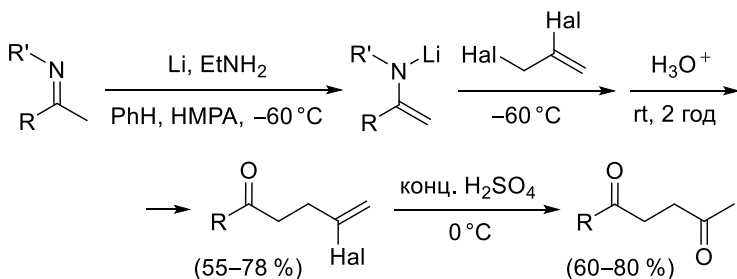
На схемі 21.8 наведено метод синтезу біциклічного ненасиченого кетону шляхом альдольної циклоконденсації 1,4-дикетону, одержаного за участю пропаргілброміду. Нагадаємо, що інший компонент реакції – циклічний  $\beta$ -кетоестер – легко отримати за конденсацією Дікмана.

Схема 21.8



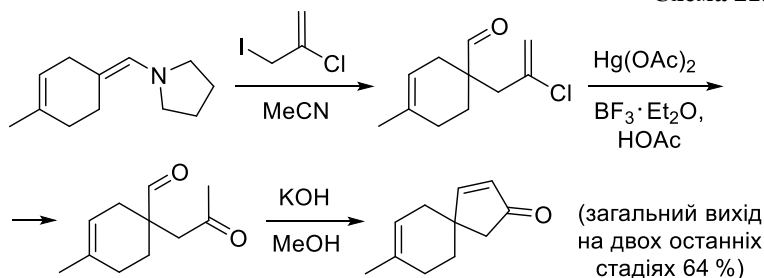
Інший приклад ґрунтується на використанні в реакції з 2,3-дигалогенопропеном як *C*-нуклеофілів аза-енолятів (схема 21.9); виходи цільових 1,4-дикетонів, як правило, досить високі.

Схема 21.9



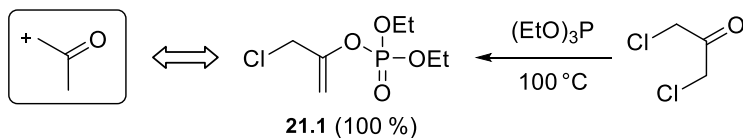
Схожий прийом було застосовано в синтезі цікавої циклопентановмісної спіросполуки (схема 21.10).

Схема 21.10



Аналогічним чином в альдольній циклізації циклопентенонів використовують фосфат **21.1** (схема 21.11). Вказаний реагент синтезують дією триетилфосфіту на  $\alpha, \alpha'$ -дихлороацетон за реакцією Перкова; це перетворення є альтернативною до реакції Арбузова: у реакції з  $\alpha$ -галогенкетонами атом Фосфору фосфіту атакує не атом Карбону (як у класичній реакції Арбузова), а атом Оксигену карбонільної групи.

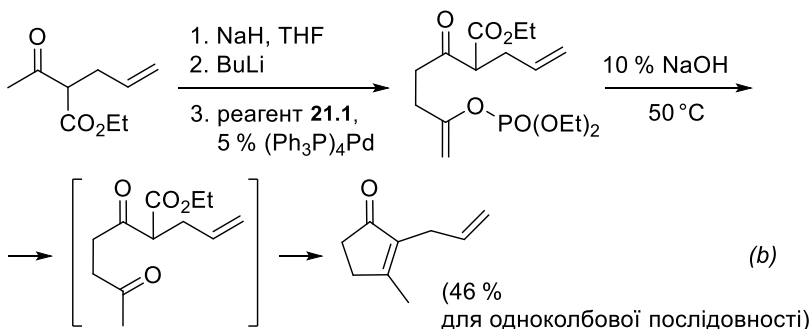
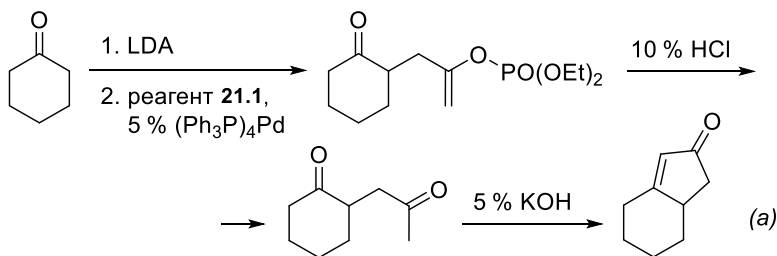
Схема 21.11



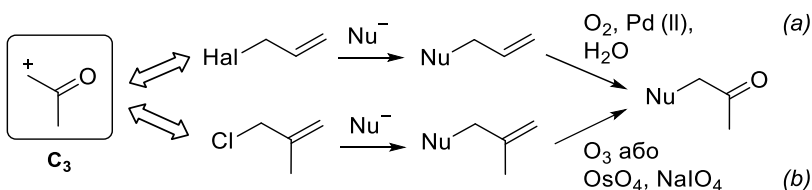
Після алкілювання сполукою **21.1** еноляту (гарні результати на цій стадії дає використання паладієвих каталізаторів), гідроліз

захисної фосфатної групи можна провести як у кислому (схема 21.12a), так і в лужному середовищі (схема 21.12b), до того ж в досить м'яких умовах. За дії луку одночасно відбувається альдольна циклізація, отже, одержання циклопентенону можна здійснити як однокольбовий процес (схема 21.12b).

**Схема 21.12**



**Схема 21.13**

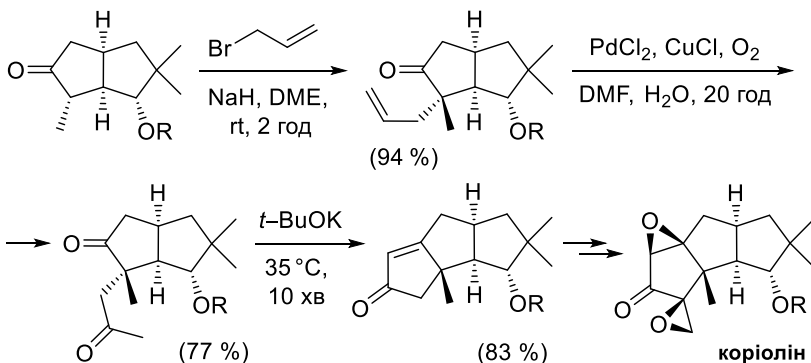


При використанні алільних субстратів як еквівалентів синто-ну  $C_3$  (схема 21.13) для утворення карбонільної групи знадобиться стадія окиснення; залежно від будови субстрату це може бути

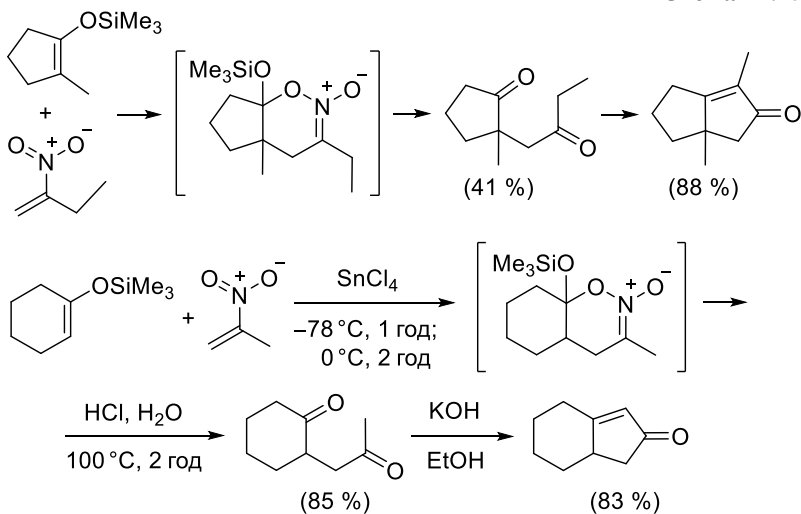
або паладій-каталізоване окиснення (*Вакер-процес*, схема 21.13а), або окисне розщеплення C=C-зв'язку (схема 21.13b).

Подальша альдольна циклізація відбувається, звичайно, за дії основи. Цю синтетичну послідовність було використано, наприклад, для синтезу природного сесквітерпену коріоліну (схема 21.14); застосування для каталітичного окиснення зв'язку C=C за Вакер-процесом потрійної системи PdCl<sub>2</sub>, CuCl, O<sub>2</sub> дозволяє заощадити вартісний паладієвий каталізатор.

**Схема 21.14**



**Схема 21.15**

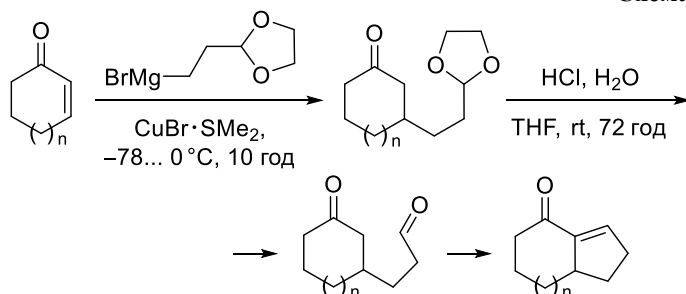


Особливо цікавим є приєднання до силільних енолятів 2-нітропропенів, унаслідок чого утворюються нестійкі циклічні нітрони; фактично, це циклоприєднання є гетероатомною реакцією Дільса – Альдера. Гідроліз силільного та нітронового фрагментів дає потрібні для конденсації 1,4-дикарбонільні сполуки, але їхній вихід суттєво залежить від будови реагентів, помітно знижуючись при застосуванні просторово ускладнених субстратів (схема 21.15). На відміну від цього, наступна альдольна циклізація у присутності основи (схема 21.15) відбувається переважно з досить високими виходами.

### 21.3. Реакція Міхаеля

Відомо багато підходів до синтезу циклопентанів, у яких використовується реакція Міхаеля. Наприклад, 1,4-приєднання до акцептора Міхаеля магнійорганічної сполуки, яка містить в  $\gamma$ -положенні захищену карбонільну функцію, після гідролізу дає 1,6-дикарбонільну похідну; остання внаслідок альдольної циклізації формує циклопентен із кетонним замісником. У такій синтетичній послідовності як акцептори Міхаеля часто застосовують активні циклічні  $\alpha,\beta$ -ненасичені кетони (схема 21.16), унаслідок чого утворюються біциклічні циклопентеновмісні структури.

Схема 21.16

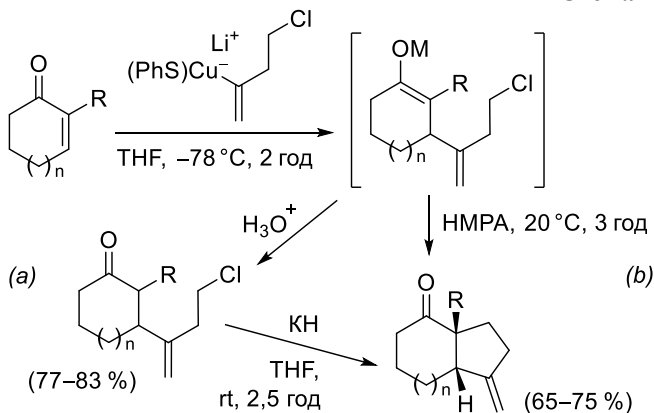


Альтернативний метод використовує приєднання купрум-органічних похідних за активованим С=C-зв'язком і подальше внутрішньомолекулярне алкілювання (схема 21.17). Енолят, який утворюється внаслідок приєднання металоорганічної сполуки до  $\alpha,\beta$ -ненасиченого кетону, можна перетворити на похідну

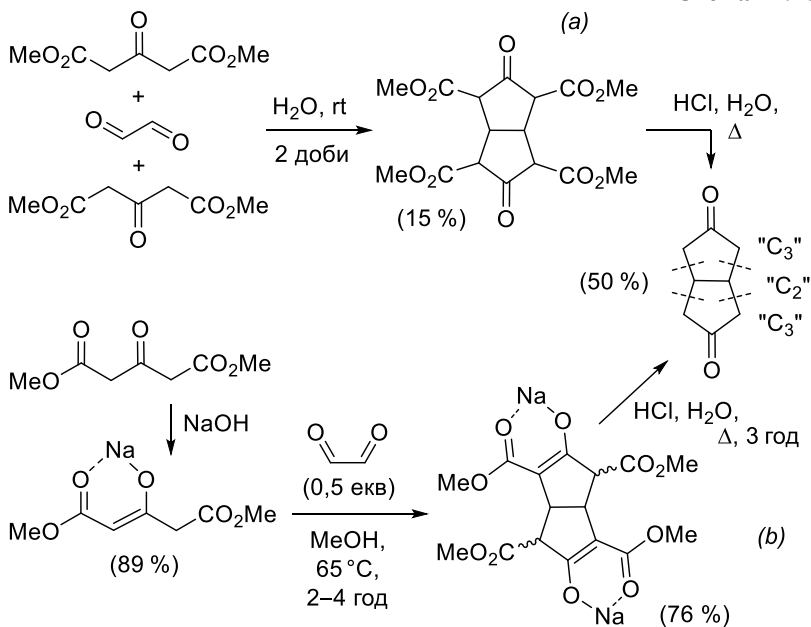


циклопентану або послідовно через стадію гідролізу (схема 21.17а), або відразу за одну стадію (схема 21.17б).

**Схема 21.17**



**Схема 21.18**



За взаємодії гліоксалу з двома еквівалентами естеру ацетондикарбонової кислоти відбувається подвійна циклоконденсація (поетапно – альдольна конденсація та приєднання за Міхаелем) за схемою  $C_3+C_2+C_3$  з утворенням системи пергідропентален-2,5-діону (схема 21.18).

За оригінальною методикою, що передбачала тривалу витримку реагентів за кімнатної температури, продукт циклізації утворювався з дуже низьким виходом (схема 21.18a), але проведення цієї реакції у дві стадії з виділенням натрієвого еноляту ацетондикарбонової кислоти (схема 21.18b) дозволило значно підвищити продуктивність методу.

## 21.4. Циклізація алкенілкарбаніонів

Літійорганічні похідні, утворені із 6-йодозаміщених алкенів, цілком стабільні за низьких температур, але за кімнатної температури швидко циклізуються в похідні циклопентилметиллітію шляхом внутрішньомолекулярного карбометалювання. Для зображеної на схемі 21.19 похідної гексену у процесі циклізації час напівперетворення складає 5,5 хв за 25 °С.

Схема 21.19

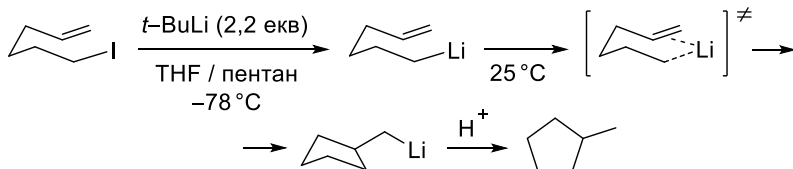
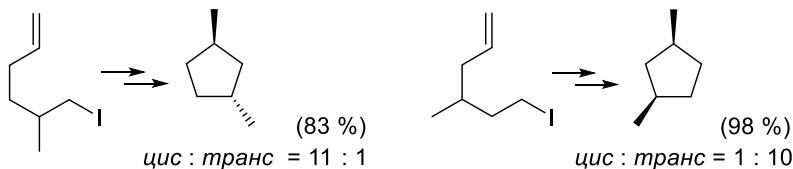


Схема 21.20



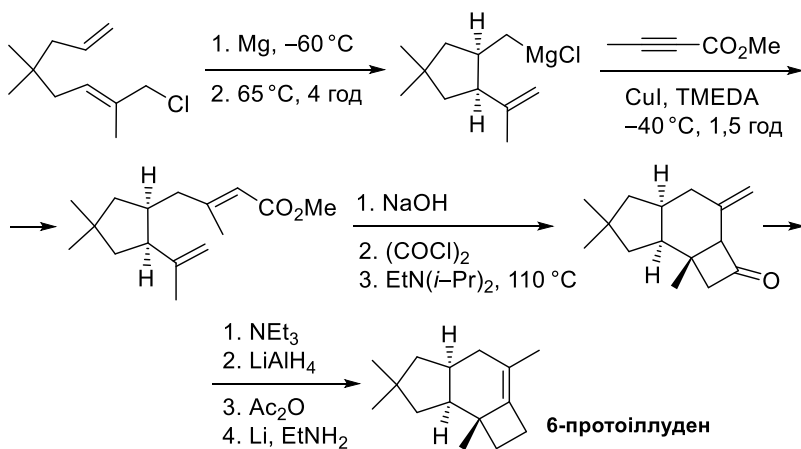
Перехідний стан, утворений п'ятьма атомами Карбону та атомом Літію, має конформацію типу "крісло"; доказом цього є



Особливо цікавими є так звані *тандемні циклізації* алкадієнілкарбаніонів. За умови сприятливого розташуванням двох кратних зв'язків, алкіллітійовий фрагмент, що утворився після першої циклізації, реагує із другим С=C-зв'язком. Таким чином можна не лише добути поліциклічні циклопентановмісні структури на зразок пропеланів, норборнанів тощо (схема 21.21), але й провести їхню функціоналізацію шляхом заміни літію електрофілом.

Циклопентановий фрагмент природного сесквітерпену б-протоіллудену було сформовано саме шляхом циклізації алкенілкарбаніону (схема 21.22); у цьому випадку було використано менш активні магнійорганичні похідні, а їхнє утворення супроводжувалось алільним перегрупуванням.

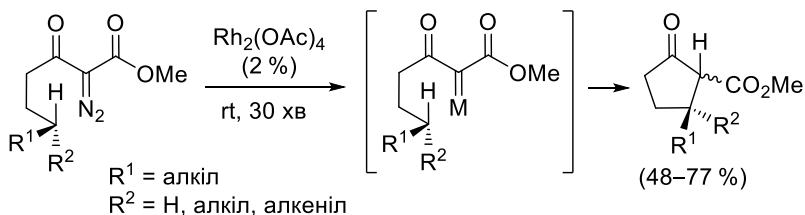
Схема 21.22



## 21.5. Вклинення карбенів

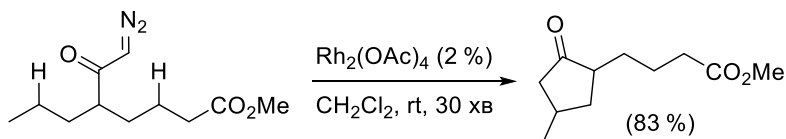
Внутрішньомолекулярне вклинення карбенів у зв'язок С–Н відбувається за відсутності в молекулі інших груп, здатних взаємодіяти з карбеном, та приводить до замикання відповідних циклів; особливо вигідним цей процес є випадку утворення циклопентанів. На схемі 21.23 ця циклізація зображена на прикладі карбеноїду, згенерованого зі стабілізованого діазоалкану.

**Схема 21.23**



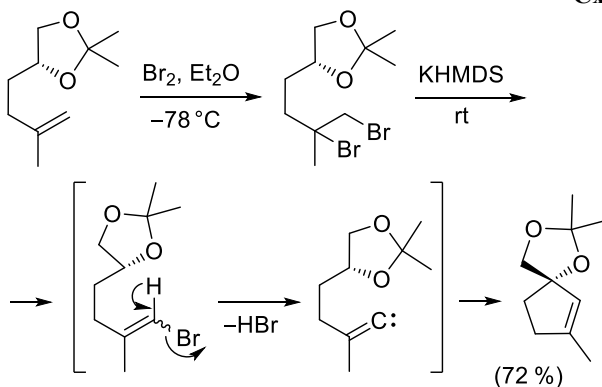
Якщо в молекулі із карбеновим фрагментом є два ймовірних напрями вклинення, з огляду на високу електронодефіцитність звичайних карбенів, реакція відбувається за положенням, що оточене більш електронодонорними замісниками, причому регіоселективність може бути суттєвою навіть за рахунок незначних відмінностей в електронній будові (схема 21.24).

**Схема 21.24**



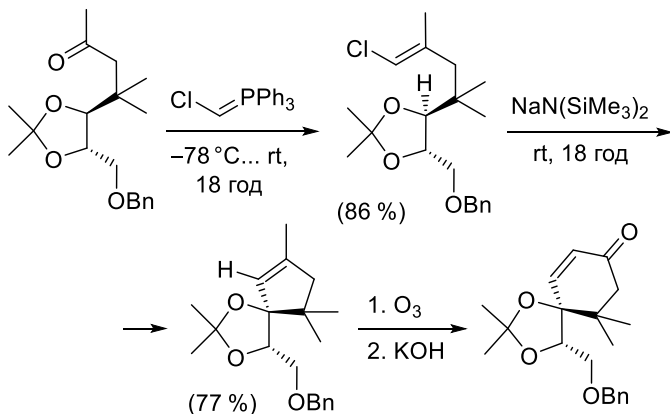
Реакції за участю вінілкарбенів приводять до утворення циклопентенів (схема 21.25, 21.26). Також варто зауважити, що у випадку замикання циклу за асиметричним атомом Карбону конфігурація останнього зберігається (схема 21.23, 21.25, 21.26).

**Схема 21.25**



Із синтезованих таким чином циклопентенів за умови наявності при C=C-зв'язку метильної групи легко перейти до похідних циклогексенону (схема 21.26): через озоноліз кратного зв'язку та подальшу альдольну циклізацію.

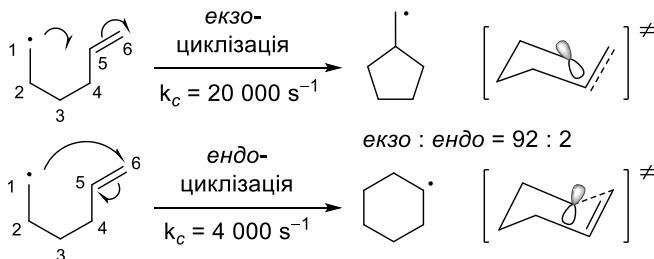
Схема 21.26



## 21.6. Радикальні циклізації

Є дві можливі схеми циклізації за участю атому Карбону з неспареним електроном та зв'язку C=C, розташованого між 5-м і 6-м атомами від радикального центру. *Екзо*-циклізація приведе до замикання п'ятичленного циклу (схема 21.27), а внаслідок *ендо*-циклізації утвориться шестичленний цикл. Константа швидкості *екзо*-циклізації для найпростіших похідних більша приблизно в п'ять разів (схема 21.27), тому не дивно, що основним продуктом такого перетворення буде похідна циклопентану.

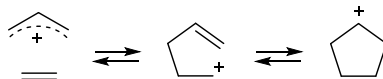
Схема 21.27





Нагадаємо, що [3+2] циклоприсоединения за участі аліл-катиону та алкєну відбувається послідовно, оскільки синхронний механізм для цієї реакції заборонений. Фактично, у реакційній суміші встановлюється рівновага між вихідними речовинами, нециклічним карбокатионом та циклопентил-карбокатионом (схема 21.30), яка за сприятливих чинників зсунута в бік продукту.

Схема 21.30



Алільні комплекси заліза утворюються при обробці карбонілами заліза  $\alpha,\alpha'$ -дигалогенкетонів, а реагувати можуть як із звичайними алкєнами, так і з кратним зв'язком енамінів (схема 21.31); в останньому випадку утворюється циклопент-2-єн-1-он.

Схема 21.31

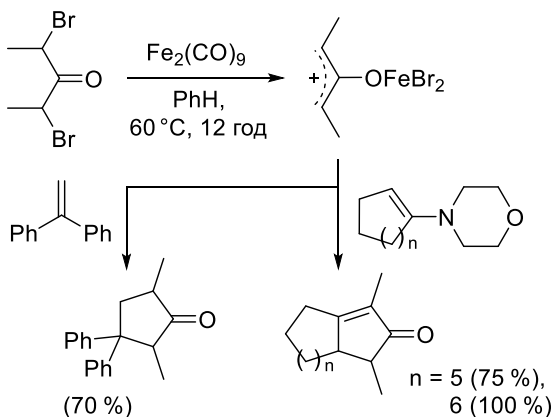
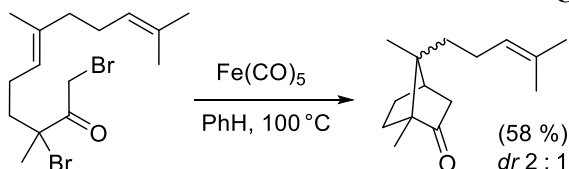


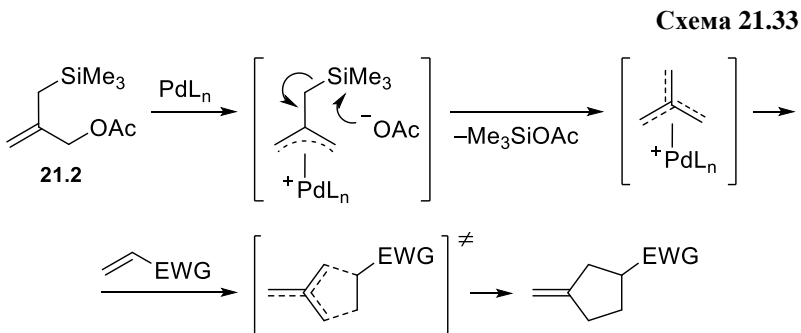
Схема 21.32





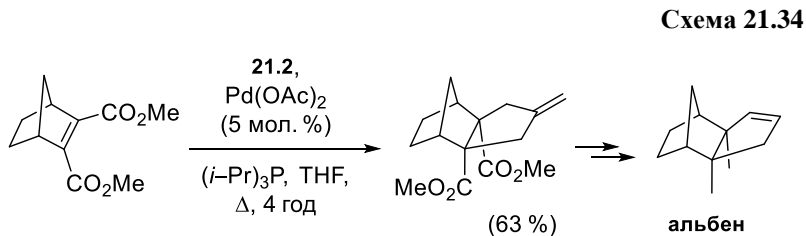
Цю реакцію можна провести внутрішньомолекулярно, створюючи місткові структури (схема 21.32), але, на жаль, стереоселективність таких процесів невисока.

Паладієві комплекси з (імовірно) триметиленометановими лігандами здатні забезпечити утворення циклопентанів із екзоциклічним кратним зв'язком. Такі комплекси генерують *in situ* із силільних похідних на зразок сполуки **21.2** (схема 21.33).



Ці електронозбагачені інтермедіати можуть взаємодіяти лише з електронодефіцитними алкенами, і в цьому випадку [3+2] циклоприєднання відбувається як синхронний процес через утворення циклічного перехідного стану (схема 21.33).

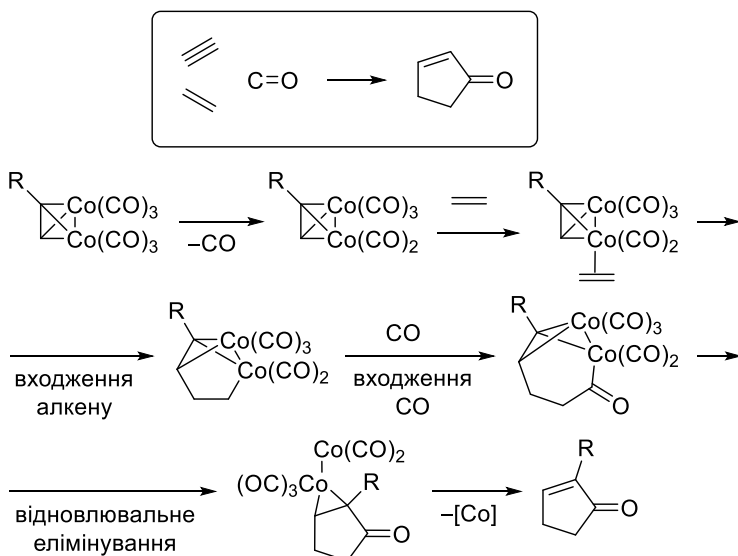
Як приклад використання [3+2] циклоприєднання алільних комплексів паладію можна навести одну зі стадій синтезу трициклічної системи альбену – природного норсесквітерпеноїду (схема 21.34).



## 21.8. Реакція Посона – Кханда

У 1970-х рр. при дослідженні каталітичних можливостей карбонільних комплексів Кобальту було відкрито цікавий трикомпонентний процес за участю алкену, алкіну та монооксиду Карбону, що веде до утворення циклопент-2-ен-1-ону (схема 21.35).

Схема 21.35

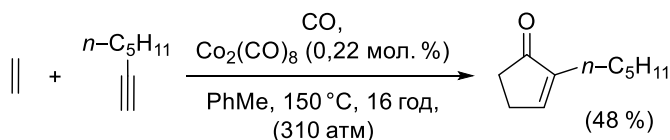


Формування циклу в реакції Посона – Кханда починається з реакції алкіну з карбонілом Кобальту  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (кратний зв'язок алкіну розташовується перпендикулярно до зв'язку Co–Co). Після втрати одним із атомів металу молекули CO стає можливим приєднання алкену: спочатку як утворення  $\pi$ -комплексу, а потім – як входження в основний цикл комплексу (схема 21.35). Наступне входження в цикл молекули CO та відновне елімінування атомів металу приводять до утворення металоорганічної похідної циклопентанону, яка внаслідок відщеплення металовмісного фрагменту дає кінцевий продукт (схема 21.35).

Переважно реакція Посона – Кханда потребує досить високої температури та тиску, а також – тривалого часу.

Стосовно алкіну ця реакція регіоселективна, особливо, якщо в алкіні є один об'ємний замісник (схема 21.35): він визначає як напрям входження алкену (зі зворотного до замісника боку), так і напрям входження СО, наслідком чого буде утворення циклопент-2-ен-1-ону, в якому згаданий замісник займатиме положення 2 (див. також приклад на схемі 21.36).

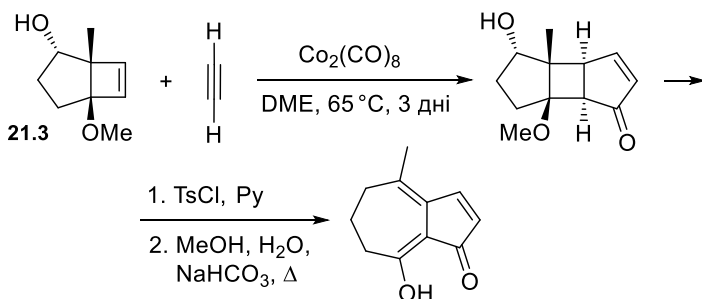
Схема 21.36



Регіоселективність цього процесу стосовно алкенів зазвичай низька, тому оптимальним буде застосування або симетричних алкенів, або алкенів із кардинально різними замісниками.

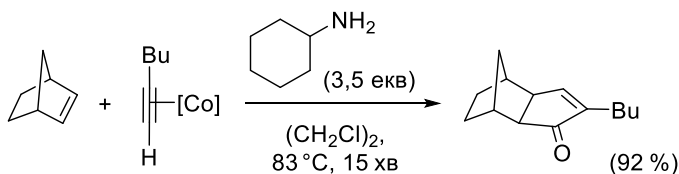
За реакцією Посона – Кханда за участі ацетилену та циклобутеновмісної похідної **21.3** було синтезовано трициклічну систему, що легко перегрупується в похідну дигідроазуленону (схема 21.37); через наявність кутової напруги в циклобутені процес відбувається в більш м'яких умовах, ніж у випадку звичайних алкенів.

Схема 21.37



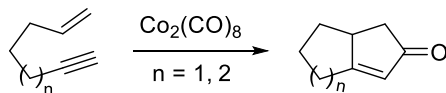
Анелювання циклопентенону до напруженого подвійного зв'язку норборнену відбувається також за м'яких умов і за лічені хвилини (схема 21.38).

Схема 21.38



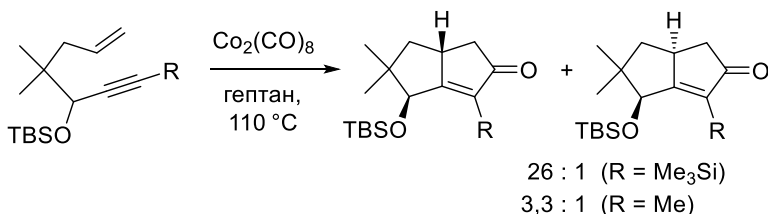
Різноманітні еніни можуть вступати у внутрішньомолекулярну реакцію Посона – Кханда, але за умови оптимальної відстані між алкеновим та алкіновим фрагментами – 3 або 4 атоми (схема 21.39). Таким чином, продуктами таких внутрішньомолекулярних циклізацій будуть гідровані похідні пенталенонів та інданонів. Ця реакція має велике препаративне значення, оскільки дає можливість із ациклічних субстратів порівняно простої будови в одну стадію отримати біциклічну систему.

Схема 21.39



Стереоселективність внутрішньомолекулярної реакції Посона – Кханда суттєво підвищується, якщо біля одного із реакційних центрів (краще – біля потрібного зв'язку) є оксигеновмісний замісник. Так, у наведеному на схемі 21.40 прикладі, внесок більш вигідного ізомеру зростає приблизно у 8 разів при заміні метильної групи на триметилсилільний залишок.

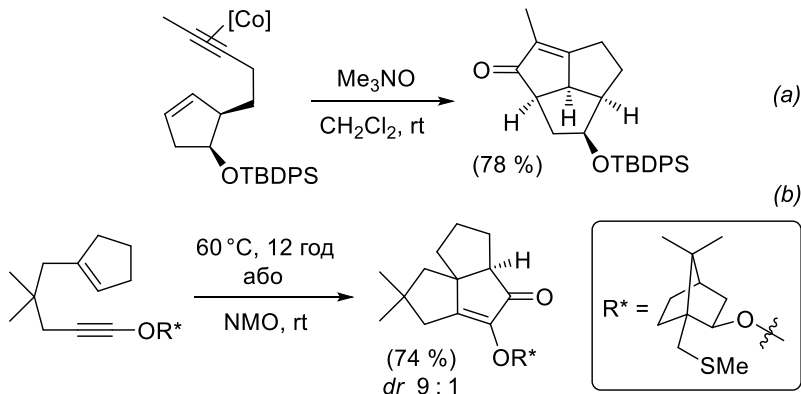
Схема 21.40



Ефективними промоторами внутрішньомолекулярних циклізацій Посона – Кханда є *N*-оксиди: застосування останніх дозволяє проводити цю реакцію за кімнатної температури та

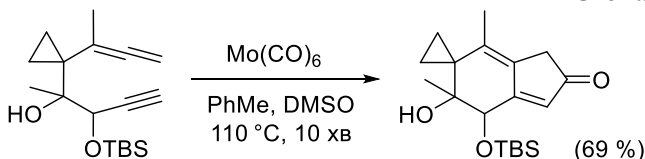
створювати складні циклопентановмісні структури (схема 21.41) із достатньо високою для практичних потреб стереоселективністю (схема 21.41b).

**Схема 21.41**



Окрім карбонілу Кобальту, каталізаторами в циклізації Посона – Кханда можуть бути карбонільні комплекси Молибдену (схема 21.42).

**Схема 21.42**

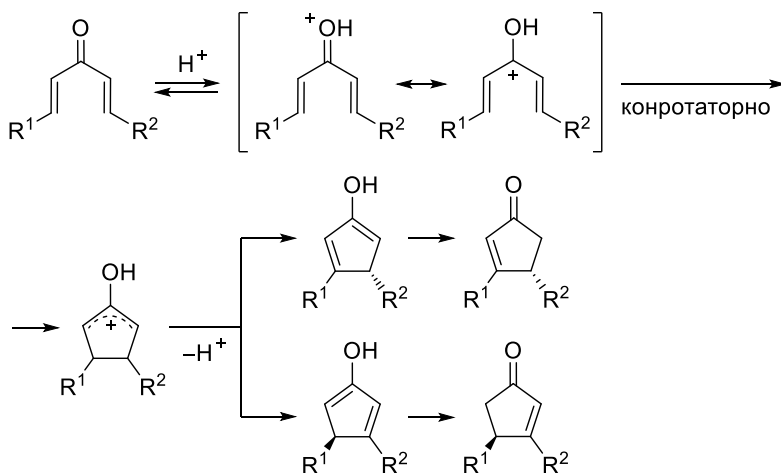


## 21.9. Реакція Назарова

У цьому розділі розглядатимемо електроциклічну реакцію дивінілкетонів, наслідком якої є утворення циклопент-2-ен-1-ону. Цей процес було відкрито у 1941 р. при спробі отримати за реакцією Кучерова кетон із дивінілацетилену, наслідком чого було утворення похідної циклопент-2-ен-1-ону. Подальші дослідження показали, що гідратація справді відбувається, після чого утворений алілвінілкетон зазнає ізомеризації у сполуку з фрагментом дивінілкетону, який і формує пентановий цикл.

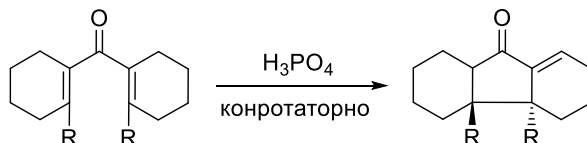
Відбувається реакція Назарова в сильнокислому середовищі. Із п'яти атомів Карбону внаслідок протонування атому Оксигену карбонільної групи утворюється спряжена 4π-електронна система, і тому власне циклізація здійснюється конротаторно (схема 21.43). Утворений циклопентеніл-катион депротонується, після чого відбувається таутомеризація енолу в  $\alpha,\beta$ -ненасичений кетон.

Схема 21.43

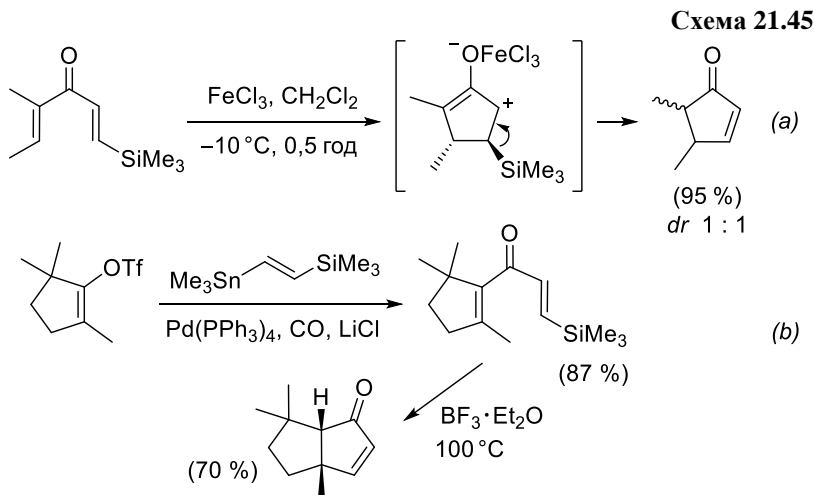


Якщо вихідний кетон мав несиметричну будову, внаслідок реакції може утворитися суміш циклопентенонів, ізомерних за положенням кратного зв'язку (схема 21.43). Слід визнати, що зазвичай, регіоселективність реакції Назарова досить низька, хоча стереоселективність – висока (схема 21.44). Наведена нижче схема є прикладом реакції Назарова, унаслідок якої утворюється сполука не з ендо-, а з екзоциклічним зв'язком C=C.

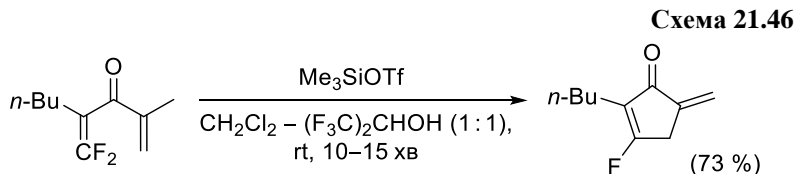
Схема 21.44



Розроблено декілька методик, що дозволяють провести реакцію Назарова регіоселективно. По-перше, якщо біля одного з реакційних центрів є силільний залишок, це не лише пришвидшує сам процес (атом Силіцію стабілізує позитивний заряд у  $\beta$ -положенні), але й визначає розташування кратного зв'язку у продукті, оскільки силільний катіон – краща відхідна група, ніж  $H^+$  (схема 21.45). Аналогічний результат забезпечують станільні похідні.



Атом Флуору, навпаки, дестабілізує позитивний заряд в  $\beta$ -положенні, тому при замиканні циклу дивінілкетонів, що містять атом F біля одного з реакційних центрів, позитивний заряд буде розташований в дальньому від атому F положенні. У наведеному на схемі 21.46 прикладі внаслідок послідовних стадій циклізації та елімінування молекули HF відбувається утворення додаткового кратного зв'язку.



У реакцію Назарова можна залучити сполуки з кумльованими зв'язками  $C=C$ , у цьому випадку продуктом реакції буде





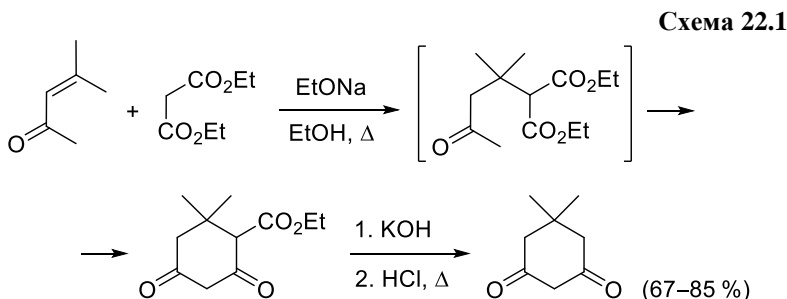
## 22. Методи утворення циклогексанів

Із усіх можливих варіантів побудови шестичленних карбоциклів найбільш актуальними в сучасному органічному синтезі є внутрішньомолекулярні циклізації біфункціональних сполук та циклізації за принципом  $C_4+C_2$ . Реакції першої групи в цьому розділі представлені циклізаціями дикарбонільних сполук і дієнів, а перетворення  $C_4+C_2$  – реакціями Дільса – Альдера. Також для синтезу шестичленних карбоциклів можна використати алкілювання чи ацилювання енолятів, але оскільки аналогічні реакції як метод побудови карбоциклів циклів із 3–5 атомами розглядались у попередніх розділах (див. вище розділ 19.2, 20.2, 21.1), тут цьому питанню не приділятиметься увага.

### 22.1. Циклізація 1,5-дикарбонільних сполук

#### 22.1.1. Тандем реакція Міхаеля – конденсація

Сполуки, що містять аліфатичний ланцюг із шести атомів Карбону, 1-ий і 5-ий із яких – карбонільні групи, а 6-тий – активна метильна чи метиленова ланка, утворюють шестичленний карбоцикл шляхом класичної альдольної реакції. Прикладом є синтез димедону (схема 22.1).

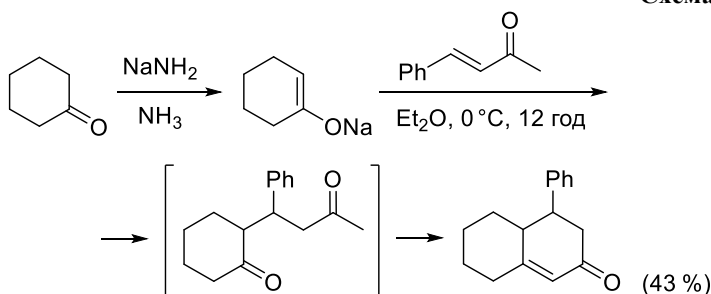


Субстрати для цього перетворення легко синтезувати, використовуючи реакцію Міхаеля. Проте слід зауважити, що альдольна циклізація відбувається за тих же умов, що і приєднання  $C$ -нуклеофілу за активованим зв'язком  $C=C$  (схема 22.1), отже, продукт реакції Міхаеля не завжди вдається вилучити.

### 22.1.2. Реакція Робінсона

Різновидом тандему реакція Міхаеля – конденсація є так звана реакція Робінсона. Ця назва об'єднує ряд конденсацій, в результаті яких на основі циклічних кетонів та метилвінілкетонів утворюються біциклічні сполуки з фрагментом циклогекс-2-ен-1-ону (наприклад, реакція на схемі 22.2). Такі циклізації активно вивчалися у першій половині ХХ ст. як метод синтезу аналогів природних конденсованих поліциклічних сполук ряду терпеноїдів, стероїдів, алкалоїдів.

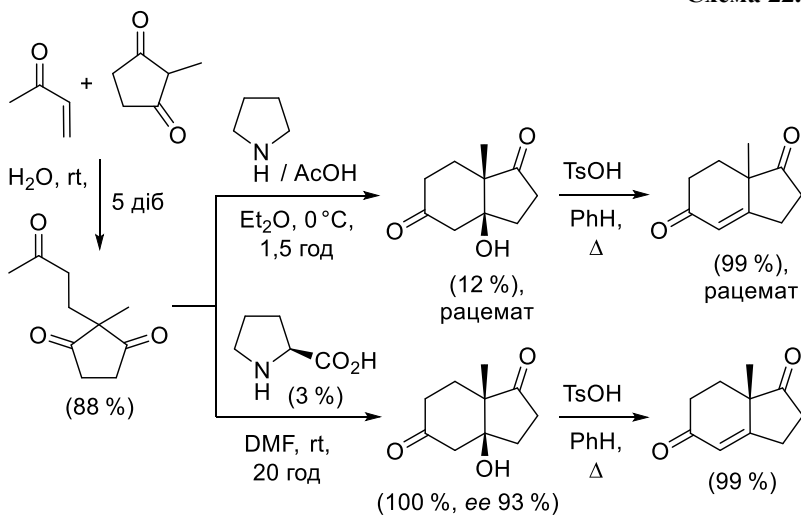
Схема 22.2



Класичний варіант циклізації Робінсона, що передбачає використання як основ лугів, алкоголятів або амідів лужних металів, має певні недоліки. Головним чином, це – низька (регіо)-селективність утворення еноляту, отже, як  $S$ -нуклеофіли варто застосовувати кетони симетричної будови. Інша проблема пов'язана з можливістю небажаних побічних перетворень  $\alpha,\beta$ -ненасичених сполук в умовах реакції. Сукупність цих негативних чинників призводить до того, що цільовий продукт утворюється з невисоким виходом (схема 22.2).

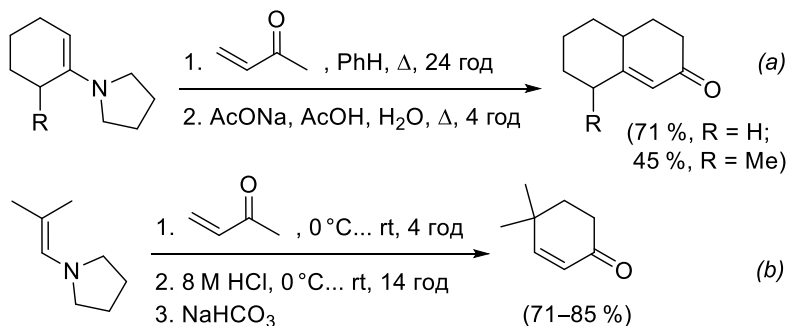
Селективність енолізації можна підвищити, застосовуючи як субстрати 1,3-дикарбонільні сполуки: висока активність їхньої метиленової ланки не лише забезпечить регіоселективність процесу, але й дозволить провести реакцію в більш м'яких умовах. У цьому випадку продукт приєднання за Міхаелем може бути вилучений із досить високим виходом (схема 22.3), а подальшу альдольну циклізацію можливо здійснити в асиметричному варіанті дією оптично активних вторинних амінів (наприклад, проліну, схема 22.3).

Схема 22.3



Інший спосіб досягти селективної енолізації – уведення активуючих груп, наприклад, формільної; аналогічний прийом модифікації субстрату описано вище в розділі 10.2.

Схема 22.4

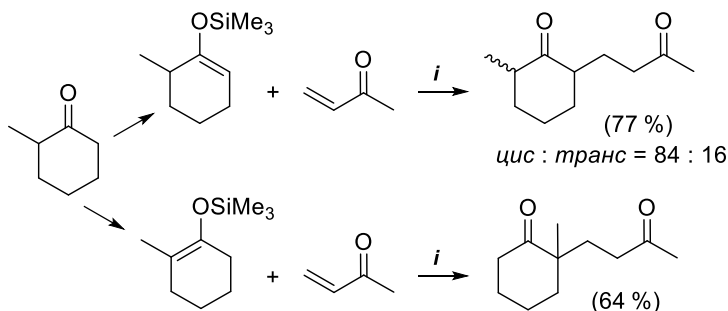


Заміна в циклізації Робінсона енолів відповідними енамінами не лише забезпечує високу регіоселективність, але й дозволяє залучити в реакцію ациклічні похідні, що було б майже неможливим при проведенні реакції за класичною методикою (схема 22.4). Переваги застосування енамінів очевидні: так, вихід

продукту реакції Робінсона за участю циклогексанону та вінілметилкетону складає, залежно від методики, 10–15 %, а заміна кетону на енамін підвищує вихід до 71 % (схема 22.4а).

Регіоселективною буде реакція за участі силільних енолятів, попередньо утворених із кетонів. Приєднання таких похідних до активованого кратного зв'язку вінілметилкетонів відбувається в м'яких умовах, отже продукт реакції Міхаєля можна вилучити (схема 22.5). Нагадаємо, що на основі кетонів несиметричної будови, залежно від умов, можливо отримати два силіленоляти – кінетичний та термодинамічний (див. вище розділ 10.4.2), і це, безперечно, значно урізноманітнює перелік продуктів, що можуть бути цілеспрямовано синтезовані за цим методом.

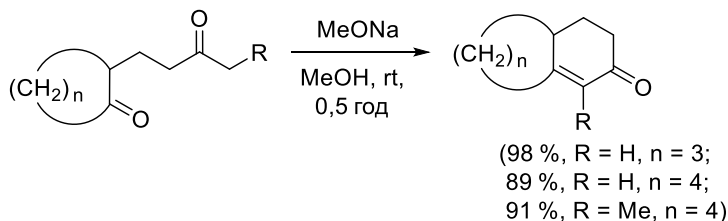
Схема 22.5



*i*: 1.  $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$  (5 мол. %),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \dots 3-8^\circ\text{C}$   
2.  $\text{HCl}$

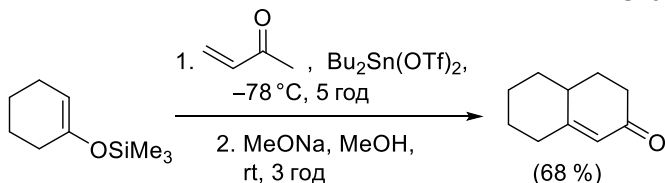
Отримані за схемою 22.5 1,5-дикарбонільні сполуки в подальшому циклізують у присутності алкоголятів лужних металів, і виходи на цій стадії переважно високі (схема 22.6).

Схема 22.6

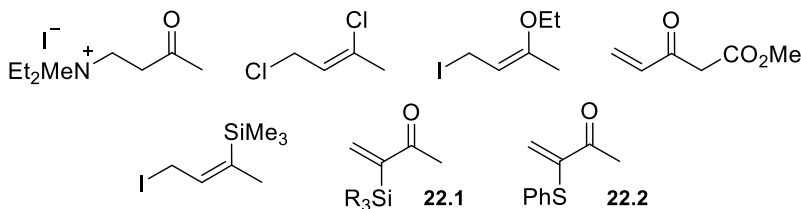


Сумарні виходи продуктів циклізації Робінсона, отриманих за допомогою силільних енолятів, близькі до виходів, які дає використання енамів (схема 22.7, порівняти зі схемою 22.4a).

**Схема 22.7**

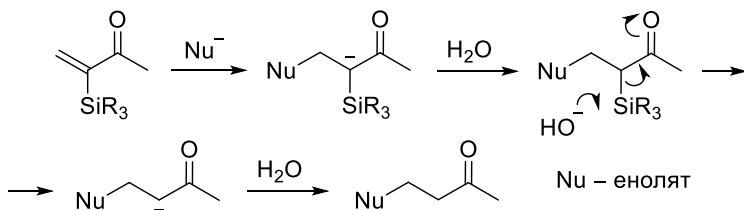


За тією ж схемою в реакції Робінсона принципово можна використати літєві еноляти, але висока основність, притаманна цим похідним, викликає ряд небажаних побічних процесів за участю іншої компоненти конденсації – метилвінілкетону. Тому останній часто необхідно замінити на його синтетичний еквівалент. Приклади таких похідних наведено на рис. 22.1 (див. також розділ 21.2).



**Рис. 22.1**

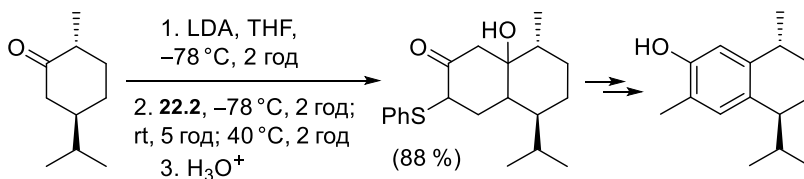
**Схема 22.8**



Використання для реакції Робінсона силільних похідних на зразок кетону **22.1** (рис. 22.1) має ряд переваг, оскільки силільна група зменшує реакційну здатність продукту приєднання за Міхаелем не лише за рахунок стабілізації карбаніону, а й за рахунок стеричного фактору. Ще однією перевагою реагентів цього типу є те, що силільна група відщеплюється в лужних умовах безпосередньо перед альдольною циклізацією (схема 22.8).

Використання фенілсульфідної похідної **22.2** (рис. 22.1) дозволяє в подальшому перетворити циклогексанон, утворений унаслідок реакції Робінсона, на ароматичний бензеновий цикл (схема 22.9).

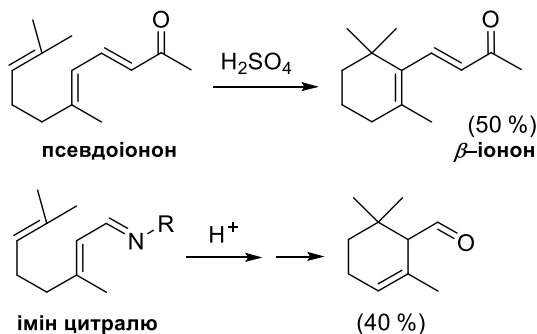
Схема 22.9



## 22.2. Катіонні циклізації 1,5-полієнів

Перші відомості про перетворення нециклічних природних терпенів із 1,5-дієновим фрагментом на циклогексени з'явилися у хімічній літературі ще наприкінці XIX ст.

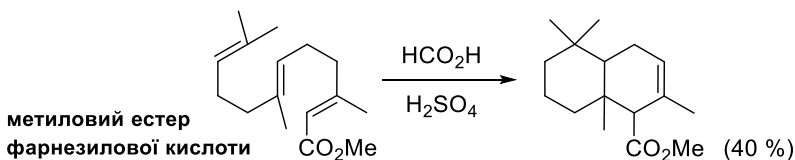
Схема 22.10



Ці перетворення відбувались у протонному середовищі (наприклад, у присутності сильних мінеральних кислот) і, здебільшого, були аналогічні тим, що мають місце в живих організмах (схема 22.10).

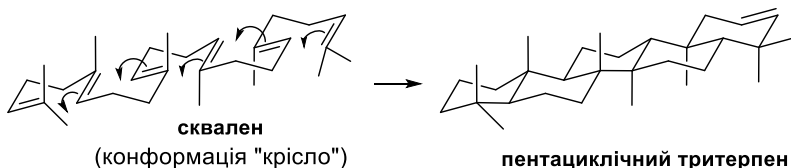
Молекули із трьома С=C-зв'язками, розділеними двома метиленовими ланками, утворюють конденсовану систему із двох циклогексанових фрагментів, один із яких містить кратний зв'язок (схема 22.11); відповідні тетраєни можуть утворювати трициклічні системи; лінійні молекули, що містять п'ять зв'язків С=C, – тетрациклічні тощо.

**Схема 22.11**



Це перетворення є характерною особливістю саме 1,5-полієнів, оскільки вони здатні набути конформацію, близьку до конформації "крісло" циклогексану. Тому протонування одного із кратних зв'язків і утворення відповідного карбокатиону ініціює послідовні катіонні циклізації, звісно, за умови сприятливої конфігурації С=C-зв'язків. На схемі 22.12 наведено схему такого каскадного процесу на прикладі каталізованого ензимами перетворення природної сполуки – сквалену.

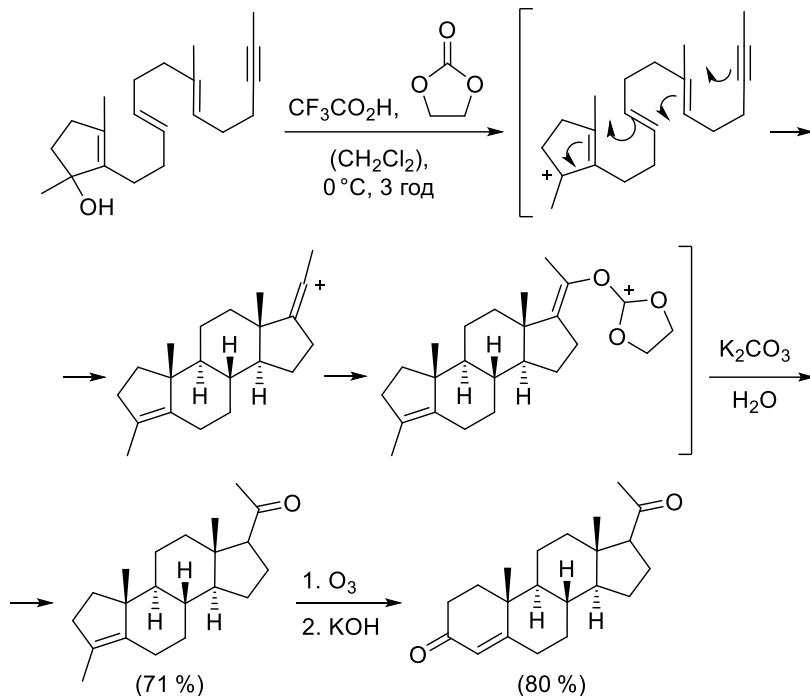
**Схема 22.12**



У випадку субстратів із трьома й більше кратними зв'язками в 1,5-розташуванні на характер циклізації та будову продукту значний вплив має перша стадія – утворення карбокатиону. Здій-

снити цей процес селективно можна за допомогою деяких функціональних груп, які легше, ніж алкеновий фрагмент, перетворюються на катіони, наприклад, третинної спиртової групи (схема 22.13), ацетальної чи кетальної групи тощо.

Схема 22.13



Циклізацію може ініціювати катіонний центр, що утворився внаслідок протонування та розкриття епоксидного циклу (схема 22.14), в реакції цей фрагмент молекули сформує спиртову функцію.

Використання системи  $\text{VF}_3$  – ніторметан дозволяє залучити в цю реакцію кратний зв'язок, що є частиною ароматичної системи (схема 22.15); при дослідженні такого перетворення було встановлено, що джерелом протонів, які ініціюють циклізацію, є залишкові сліди води.



Схема 22.14

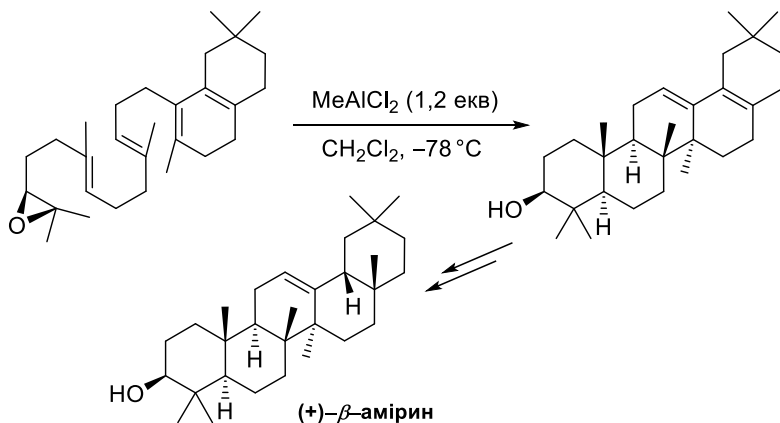
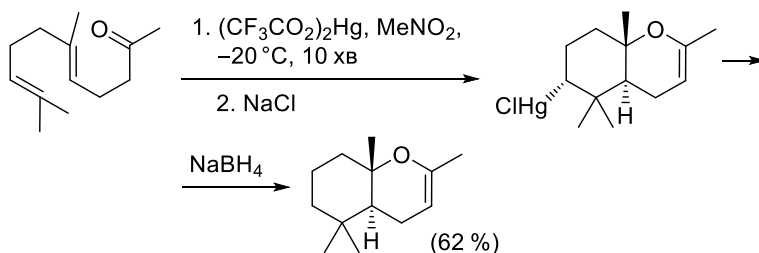


Схема 22.15



Поліциклізації систем кратних зв'язків каталізуються також солями Меркурію. Продуктом цієї реакції є меркурійорганічна сполука, яка може бути перетворена на відповідну органічну молекулу у відновних умовах (схема 22.16). У наведеному прикладі на основі  $\text{C}=\text{O}$ -зв'язку внаслідок циклізації утворюється дигідропірановий фрагмент.

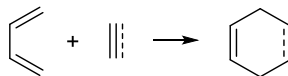
Схема 22.16



### 22.3. Реакція Дільса – Альдера

Реакція Дільса – Альдера або *дієновий синтез* – це синхронний процес, циклізація за схемою [4+2], в якій задіяна молекула із двома спряженими подвійними зв'язками (*дієн*) та молекула з подвійним чи потрійним зв'язком (*дієнофіл*). Визначальною тут є просторова будова дієну: якщо з певних причин подвійні зв'язки дієну не можуть набути *цис*-конформації, реакція не відбувається (схема 22.17).

Схема 22.17



Оскільки в цьому розділі йдеться про методи побудови циклогексанової системи, тут будуть розглядатися лише реакції Дільса – Альдера за участю алкенових фрагментів, хоча зараз відомо багато прикладів утворення шестичленних гетероциклів за гетеро-реакцією Дільса – Альдера. Також варто уточнити, що пріоритетна публікація О. Дільса та К. Альдера, де було аргументовано засвідчено універсальність цього перетворення та перспективи його використання, з'явилась ще у 1928 р., хоча про окремі випадки [4+2] циклоприєднання повідомлялось раніше.

#### 22.3.1. Аналіз граничних орбіталей

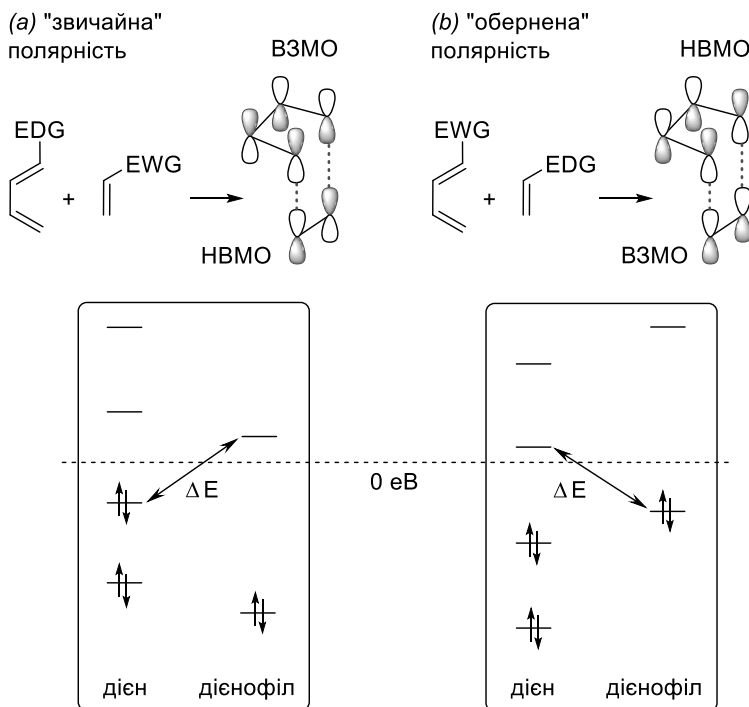
Більш розповсюдженими (та історично першими) є реакції Дільса – Альдера між електронозбагаченими дієнами та електронозбідненими дієнофілами. У цьому випадку, в термінах теорії граничних орбіталей, маємо справу із перекриттям ВЗМО дієну (його молекулярні орбіталі мають високу енергію) та НВМО дієнофіла (низькоенергетичні орбіталі); такі перетворення називають реакціями Дільса – Альдера зі *"звичайною" полярністю* (схема 22.18a). Внаслідок збільшення електронодонорного характеру замісників в дієні та, відповідно, електроноакцепторного характеру замісників у дієнофілі збільшується швидкість реакції Дільса – Альдера.

Реакція Дільса – Альдера з *"оберненою" полярністю* (схема 22.18b) відбувається між дієнами,  $\pi$ -електронна система яких збіднена під впливом електроноакцепторних замісників, і дієно-

філом із електронозбагаченим (завдяки електронодонорним групам) кратним зв'язком. Така циклізація здійснюється за рахунок ВЗМО дієну та НВМО дієнофілу.

Циклізація Дільса – Альдера як "звичайної", так і "оберненої" полярності має супра-супраповерхневий характер.

Схема 22.18



### 22.3.2. Стереохімія реакції

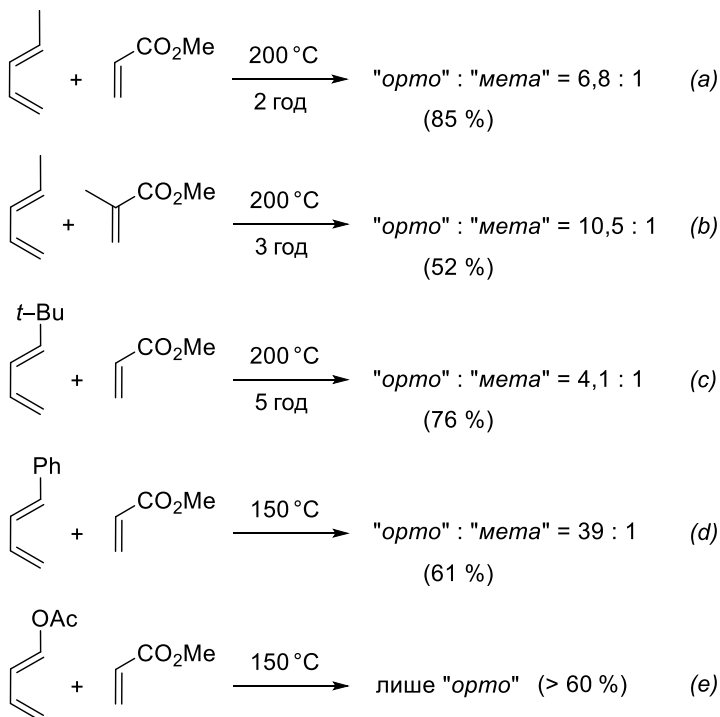
Просторова будова продукту реакції Дільса – Альдера визначається будовою перехідного стану; зручніше ці закономірності прослідкувати в перетвореннях за участю циклічних дієнів (схема 22.19). Є два способи розташувати дієн та дієнофіл таким чином, щоб зробити можливим супраповерхнєве перекриття їхніх орбіталей. На перший погляд, *ендо*-перехідний стан





замісника в дієні значно покращує регіоселективність реакції й альтернативний ізомер може практично не утворюватись, як, наприклад, це відбувається в перетворенні за участю бутадієнілацетату (схема 22.22e).

Схема 22.22



Якщо замісник розташований у положенні 2 бутадієнової системи, закономірності у зміні співвідношення основного "пара"- і мінорного "мета"-ізомеру аналогічні тим, які проявляються для 1-заміщеного бутадієну (за виключенням того, що замісник у положенні 2 не створює просторових перешкод). Однак у середньому регіоселективність реакцій Дільса – Альдера за участю 2-заміщених бутадієнів та несиметрично заміщених дієнофілів помітно нижча порівняно із 1-заміщеними бутадієнами (схема 22.23).

Схема 22.23

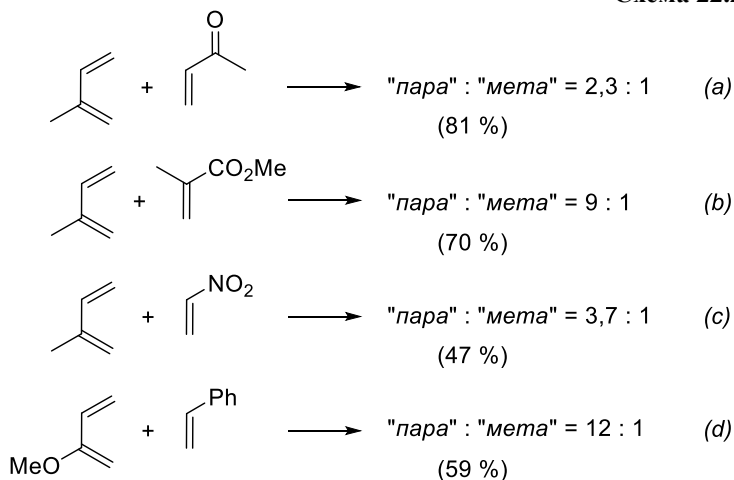
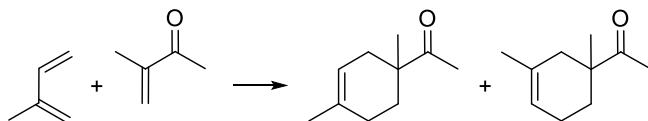
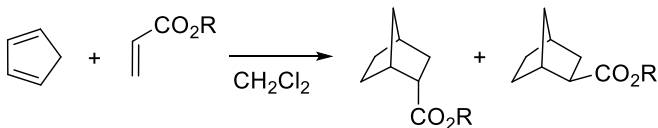


Схема 22.24



	"пара"	"мета"
120 °С, 24 год	71	29
SnCl <sub>4</sub> , 25 °С, 1 год	93	7



	ендо	екзо	вихід
0 °С, 67 год	82	18	(51 %)
LA (BF <sub>3</sub> , AlCl <sub>3</sub> , SnCl <sub>4</sub> , TiCl <sub>4</sub> ), -70 °С, 1–2 год	>95	<5	(66–91 %)

### 22.3.4. Каталіз кислотами Льюїса

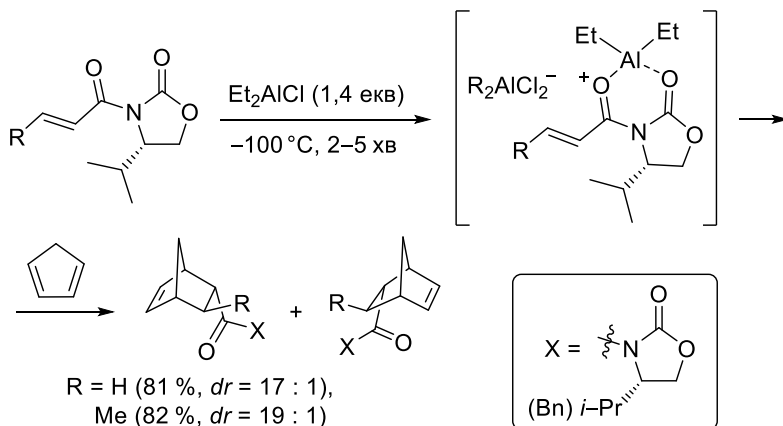
Присутність кислоти Льюїса не лише значно прискорює дієновий синтез (інколи на декілька порядків), але й суттєво підвищує регіо- та стереоселективність реакції. Для ілюстрації цього положення на схемі 22.24 показано, як змінюються умови перетворення та співвідношення продуктів реакції Дільса – Альдера внаслідок додавання кислоти Льюїса.

### 22.3.5. Асиметричний дієновий синтез

Для здійснення дієнового синтезу в асиметричному варіанті користуються головним чином двома стандартними прийомами: введення до одного із субстратів додаткового хірального угруповання та проведення реакції в умовах енантіоселективного каталізу.

Згідно з першим підходом, зокрема, ахіральні похідні акрилової кислоти (дієнофіл) можна замінити на оксазолідони Еванса. Високу селективність такого перетворення забезпечує присутність порівняно м'якої кислоти ( $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ), здатної утворювати хелатні комплекси з оксазолідоном (схема 22.25).

Схема 22.25







### 22.3.6. Синтетичні можливості реакції Дільса – Альдера

Широкі можливості, що надає реакція Дільса – Альдера для синтезу шестичленних циклів, не в останню чергу обумовлені різноманітністю субстратів, які можна задіяти в цьому перетворенні; особливо це стосується дієнів. Так, завдяки використанню циклоалка-1,3-дієнів (рис. 22.5а) в реакція Дільса – Альдера можна побудувати місткові циклогексановмісні структури. Тут потрібно уточнити, що циклопентадієн завдяки розташуванню C=C-зв'язків у *цис*-конформації – дуже активний субстрат для дієнового синтезу; на противагу цьому, гекса-1,3-дієн – значно менш активний, оскільки його кратні зв'язки займають *цис*-орієнтацію тоді, коли метиленові ланки знаходяться в не вигідній затіненій конформації.

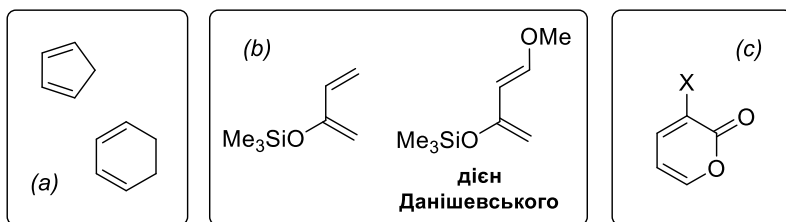


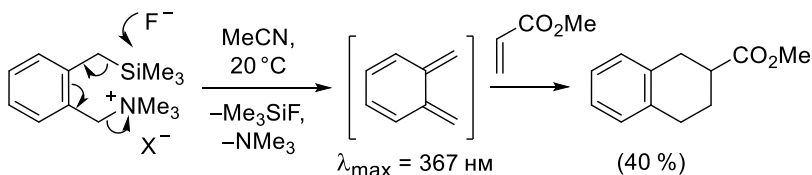
Рис. 22.5

Дієновий фрагмент може бути складовою частиною функціональної групи, наприклад, етеру енолу, таким чином, унаслідок дієнового синтезу буде отримано функціоналізовані циклогексани; до дієнів цього типу належать, зокрема, силільний енолят вінілметилкетону та дієн Данішевського – прихована 1,3-дикарбонільна похідна (рис. 22.5b). Після утворення адукту Дільса – Альдера за участю 2*H*-піран-2-онів (рис. 22.5c) відбувається декарбоксилювання, таким чином можна отримати функціоналізовані похідні циклогексану або бензену, які було б важко синтезувати в інший спосіб.

Різноманітні похідні тетраліну можна отримати, залучивши в реакцію Дільса – Альдера *o*-хінодиметан. Два екзоциклічних C=C-зв'язки цієї сполуки особливо активні в процесах [4+2] циклопрієднання, оскільки внаслідок перетворення від-

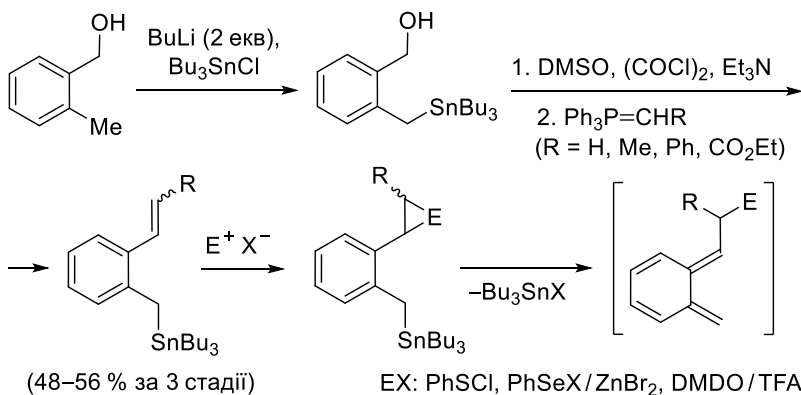
новлюється ароматичність бензенового фрагменту. Зазвичай, генерують *o*-хінодиметан *in situ* із похідних *o*-ксилену (схема 22.27), а про його присутність в реакційній суміші може свідчити, зокрема, довгохвильовий максимум поглинання в УФ спектрі.

Схема 22.27



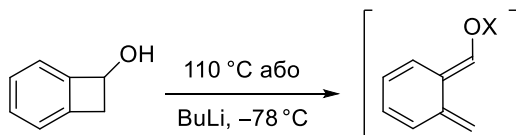
Деякі синтетичні послідовності дозволяють не лише генерувати хінодиметан, але й попередньо ввести додатковий замісник в одне з термінальних положень (схема 22.28).

Схема 22.28



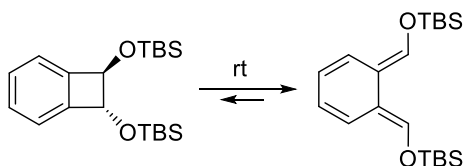
Бензоциклобутанол може перетворитися на відповідний хінодиметан (схема 22.29) за високої температури, й один із варіантів дієнового синтезу за його участю – нагрівання при 110 °С впродовж 12–24 год. Проте можливо попередньо обробити цю сполуку сильною основою на зразок бутиллітію, тоді реакція з дієнофілом відбуватиметься вже при –78 °С.

Схема 22.29



Похідна дигідроксибензоциклобутану (точніше, силільний етер) перетворюється на хінодиметан ще легше, ніж наведена вище моногідроксипохідна, і за кімнатної температури існує у вигляді рівноважної суміші, у якій переважає саме хіноїдна форма (схема 22.30).

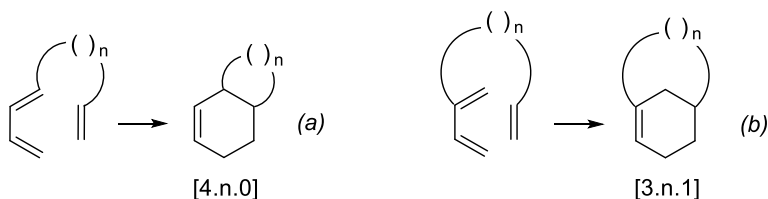
Схема 22.30



Нарешті, варто згадати можливість використання як дієнової компоненти реакції Дільса – Альдера п'ятичленних ароматичних гетероциклів. Особливо високу реакційну здатність з цієї точки зору мають похідні ізоіндолу.

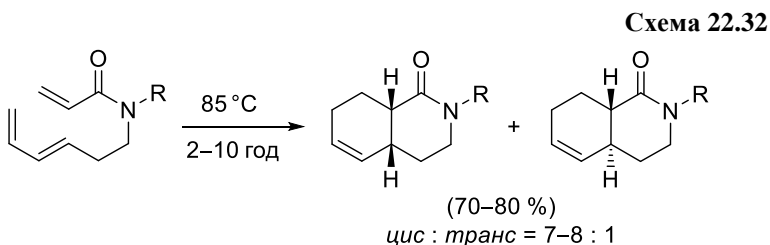
Для реалізації реакції Дільса – Альдера у внутрішньомолекулярному варіанті, вочевидь, необхідно, щоб будова молекули дозволяла фрагментам дієну та дієнофілу розташуватись у просторі оптимальним для циклізації чином. Ланцюжок, що з'єднує реакційні центри, може включати як атоми Карбону, так і гетероатоми, що забезпечує додаткову різноманітність продуктів внутрішньомолекулярного дієнового синтезу.

Схема 22.31

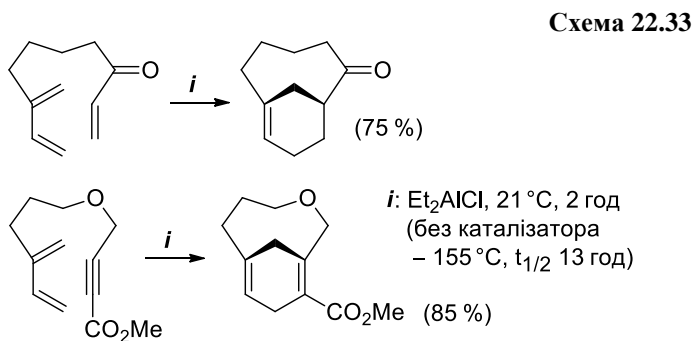


Залежно від того, яким положенням дієн зв'язано із дієнофілом, утворюються або конденсовані біциклічні циклогексановмісні структури за типом [4.n.0] (схема 22.31a), або місткові – [3.n.1] (схема 22.31b, в даному випадку n – не менше 5). Регіоселективність таких реакцій висока, і основний продукт відповідає структурам, зображеним на схемі.

Для передбачення просторової будови продукту [4.n.0] часто необхідний детальний аналіз, оскільки, через обмеження, зумовлені внутрішньомолекулярним характером реакції, правило Альдера діє не завжди. Внаслідок цього стереоселективність таких реакцій інколи буває посередньою, що демонструє приклад на схемі 22.32.

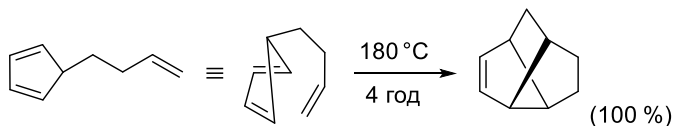


З очевидних причин у випадку [3.n.1] продукту питання стереоселективності не виникає (схема 22.33).



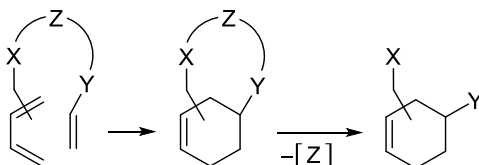
Незвичні каркасні структури утворюються завдяки внутрішньомолекулярній реакції Дільса – Альдера на основі субстратів, дієновий фрагмент яких вже є частиною циклу; як приклад можна навести синтез гексагідро-1,4-метанопенталену (схема 22.34).

Схема 22.34



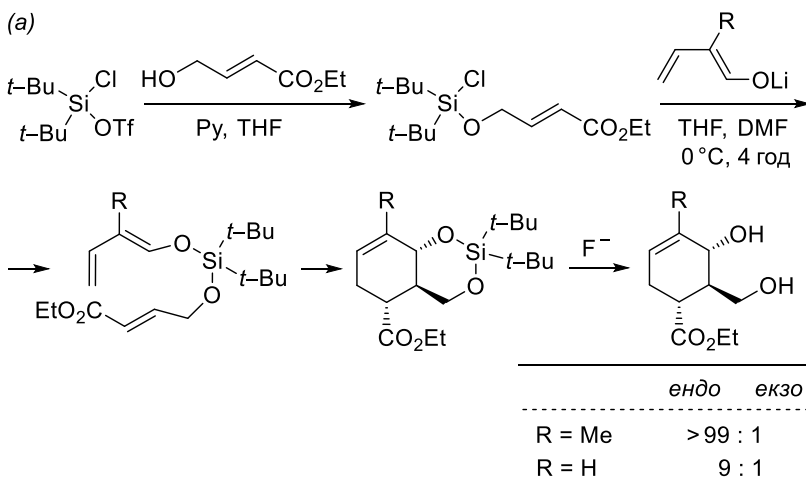
Один із підходів до синтезу заміщених циклогексанів включає внутрішньомолекулярну реакцію Дільса – Альдера та наступне видалення одного із містків (схема 22.35).

Схема 22.35

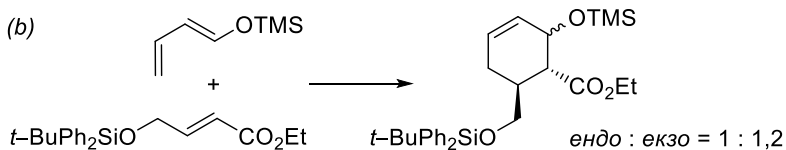


Трудомісткість цієї стратегії очевидна, адже синтез субстрату, як правило, також складається із кількох стадій, але все правдоує висока регіо- та стереоселективність внутрішньомолекулярного циклоприсоединення (схема 22.36a), чого неможливо досягти в міжмолекулярній реакції (схема 22.36b).

Схема 22.36



**Схема 22.36** (закінчення)



Трансанулярна реакція Дільса – Альдера, очікувано, можлива лише для макроциклів із кількістю атомів не менше 12, причому містки, що поєднують фрагменти дієну та дієнофілу, мають складатися не менше ніж із 3 атомів (схема 22.37).

**Схема 22.37**

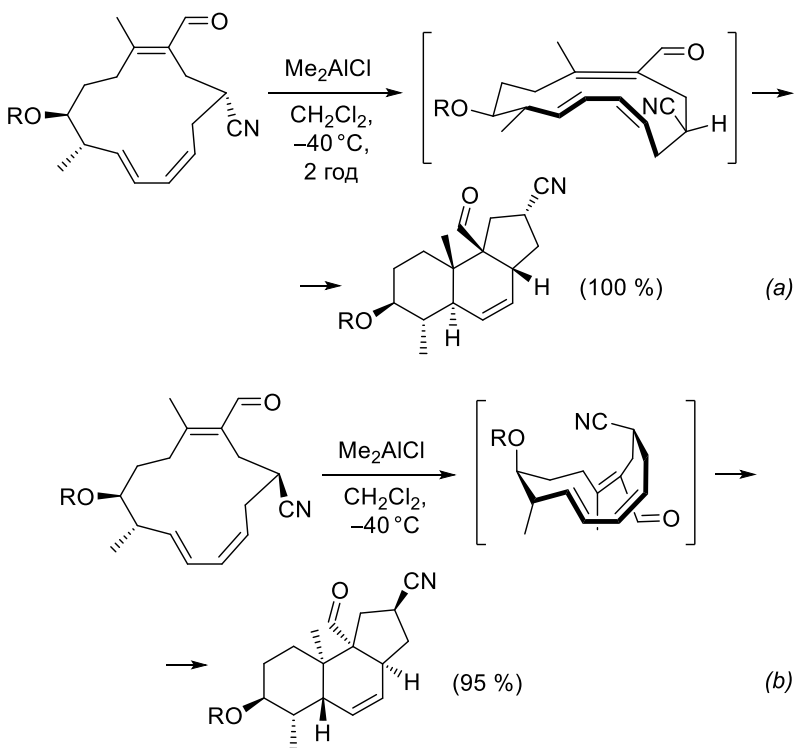
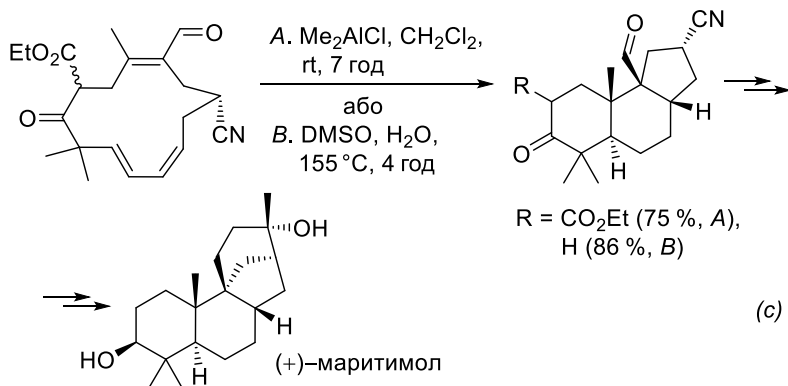


Схема 22.37 (закінчення)



(c)

У присутності кислот Льюїса на зразок  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  ця реакція відбувається в м'яких умовах і з високими виходами (схема 22.37); альтернативою використанню кислот Льюїса є високотемпературний режим (схема 22.37c). У таких реакціях часто утворюється лише один стереоізомер, будову якого можна передбачити завдяки детальному аналізу конформації, при набутті якої циклоприєднання стає можливим (схема 22.37a,b). Трансанулярна реакція Дільса – Альдера була використана, зокрема для синтезу оптично чистого (+)-маритимолу – дитерпеноїду групи стемодану (схема 22.37c).



## Перелік часто вживаних умовних скорочень і позначень

<b>асас</b>	ацетилацетон
<b>AIBN</b>	2,2'-азо-біс-ізобутиронітрил
<b>Вос</b>	<i>трет</i> -бутоксикарбоніл
<b>Cbz</b>	карбоксібензил
<b>CDI</b>	карбонілдіімідазол
<b>Ср</b>	циклопентадієніл-аніон
<b>Су</b>	циклогексил
<b>dba</b>	добензиліденацетон
<b>DCC</b>	дициклогексилкарбодіімід
<b>DEAD</b>	діетилазодикарбоксилат
<b>DIBAL</b>	діізобутилалюмінійгідрид
<b>DIPEA</b>	етилдіізопропіламін
<b>DMAP</b>	4-(диметиламіно)піридин
<b>DMF</b>	диметилформаїд
<b>DMSO</b>	диметилсульфоксид
<b>DMPU</b>	<i>N,N'</i> -диметилпропіленсечовина
<b><i>dr</i></b>	співвідношення діастереомерів
<b>dppf</b>	біс-(дифенілфосфіно)фероцен
<b>EDC</b>	<i>N</i> -етил- <i>N'</i> -(діамінометил)пропілкарбодіімід
<b><i>ee</i></b>	енантіомерний надлишок
<b><i>er</i></b>	співвідношення енантіомерів
<b>HMDS</b>	гексаметилдисилазид: літію (LiHMDS), натрію (NaHMDS), калію (KHMDS)
<b>HOBT</b>	<i>N</i> -гідроксибензотриазол
<b>IBAO</b>	триізобутилалюмоксан
<b>IBX</b>	2-йодоксибензойна кислота

<b>LA</b>	кислота Льюїса
<b>LDA</b>	дізопропіламід літію
<b>LG</b>	група, що відходить
<b>MCPBA</b>	<i>meta</i> -хлоронадбензойна кислота
<b>MIDA</b>	<i>N</i> -метилімінодіоцтова кислота
<b>Ms</b>	мезил
<b>NBS</b>	<i>N</i> -бромосукцинімід
<b>Ni-Ra</b>	нікель Ренея
<b>PG</b>	захисна група
<b>PMP</b>	<i>para</i> -метоксифеніл
<b>Py</b>	піридин
<b><i>rac</i></b>	рацемічний
<b>rt</b>	кімнатна температура
<b>Su</b>	сукцинімід
<b>TBAF</b>	тетрабутиламоній флуорид
<b>TBDPS</b>	<i>tert</i> -бутилдифенілсиліл
<b>TBS</b>	<i>tert</i> -бутилдиметилсиліл
<b>TEMPO</b>	(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксил
<b>TFA</b>	трифлуорооцтова кислота
<b>THF</b>	тетрагідрофуран
<b>TMEDA</b>	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилетилендіамін
<b>Tol</b>	толіл
<b>Ts</b>	тозил
<b>NMR</b>	ядерний магнітний резонанс

## Рекомендована література

1. Горічко М. В. Органічна хімія. Реакції карбонільних сполук / М. В. Горічко, В. Г. Пивоваренко. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2012. – 352 с.
2. Григоренко О. О. Органічна хімія в реакціях / О. О. Григоренко. – К. : ВПЦ "Київський університет", 2013. – 114 с.
3. Джоуль Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс. – 2-е изд. – М. : Мир, 2004. – 728 с.
4. Кочешков К. А. Синтетические методы в области металло-органических соединений лития, натрия, калия, рубидия и цезия / К. А. Кочешков, Т. В. Талалаева. – М. ; Л. : Изд. АН СССР, 1949. – 378 с.
5. Крам Д. Основы химии карбанионов / Д. Крам. – М. : Мир, 1967. – 300 с.
6. Ласло П. Логика органического синтеза : в 2-х т. / П. Ласло. – М. : Мир, 1998.
7. Лозинський М. Карбаніони: синтез та алкілування / М. Лозинський, В. Ковтуненко. – К. : Трео-Плюс, 2008. – 626 с.
8. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура : в 4-х т. / Дж. Марч. – М. : Мир, 1987–1988. – Т. 1–4.
9. Общая органическая химия : в 12-и т. / Д. Бартон, У. Д. Оллис, ред. – М. : Химия, 1981–1988. – Т. 1–12.
10. Смит В. А. Органический синтез: наука и искусство / В. А. Смит, А. Ф. Бочков, Р. Кейпл. – М. : Мир, 2001. – 573 с.
11. Смит В. А. Основы современного органического синтеза / В. А. Смит, А. Д. Дильман. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 750 с.
12. Физер Л. Реагенты для органического синтеза : в 7-и т. / Физер Л., Физер М. – М. : Мир, 1970–1978. – Т. 1–7.
13. Carey F. A. Advanced Organic Chemistry / F. A. Carey, R. J. Sundberg. – 4th ed. – New York, NY : Springer, 2000.
14. Comprehensive Organic Synthesis. – P. Knochel, G. A. Molander, Eds. – 2nd ed. – Elsevier, 2000. – 9806 p.
15. Corey E. J. The Logic of Chemical Synthesis / E. J. Corey, X.-M. Cheng. – 1st ed., Kindle ed. – Wiley-Interscience, 2009. – 464 p.

16. Dhillon R. S. Hydroboration and organic synthesis: 9-Bora-bicyclo[3.3.1]Nonane / R. S. Dhillon. – Springer, 2007. – 586 p.
17. Erdik E. Organozinc reagents in organic synthesis / Erdik E. – CRS Press, Boca Raton FL, 1996. – 432 p.
18. Hassner A. Organic Syntheses Based on Name Reactions / A. Hassner, I. Namboothiri. – 3<sup>rd</sup> ed. – Elsevier, 2011. – 612 p.
19. Li J. J. Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications / J. J. Li. – 5th ed. – Springer, 2014. – 703 p.
20. Marciniac B. Hydrosilylation: a comprehensive review on recent advances / B. Marciniac. – Springer Science & Business Media, 2008. – 408 p.
21. McMurry J. E. Organic Chemistry / John E. McMurry. – 9<sup>th</sup> ed. – Cengage Learning, 2015. – 1518 p.
22. Modern Reduction Methods / P. G. Andersson, I. J. Munslow, Eds. – Wiley-VCH, 2008. – 522 p.
23. Organic Chemistry / J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers. – Oxford University Press, 2001. – 1516 p.
24. Organic Synthesis. Workbook / J.-A. Gewert, J. Görlitzer, S. Götze et al. – Wiley-VCH, 1995. – 286 p.
25. Organic Synthesis. Workbook II / C. Bittner, A. S. Busemann, U. Griesbach et al. – Wiley-VCH, 2001. – 294 p.
26. Organic Synthesis. Workbook III / T. Kinzel, F. Major, C. Raith et al. – Wiley-VCH, 2007. – 300 p.
27. Smith M. B. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure Hardcover / M. B. Smith. – 8th ed. – Wiley-Blackwell, 2020. – 2144 p.
28. Strain and Its Implications in Organic Chemistry / A. de Meijere, S. Blechert, Eds. – Kluwer Academic : Boston, 1989. – 525 p.
29. The chemistry of Cyclobutanes / Z. Rappoport, J. F. Liebman, Eds. – Wiley, 2005. – Vol. 2. – 1266 p.
30. The chemistry of organomagnesium compounds / Z. Rappoport, I. Marek, Eds. – John Wiley & Sons, 2004. – Vol. 2. – 920 p.
31. Tsuji J. Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century / J. Tsuji. – John Wiley & Sons, 2004. – 670 p.

32. Wuts P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* / P. G. M. Wuts. – 5th ed. – Wiley, 2014. – 1400 p.

**у тому числі інтернет-джерела**

- 33. <https://baranlab.org/research/seminars/>
- 34. <http://chemlabs.princeton.edu/macmillan/presentations/>
- 35. e-EROS: Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/047084289X>
- 36. <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/syntheses/syntheses.htm>
- 37. <http://www.orgsyn.org/>

# ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b>	<b>3</b>
<b>1. Ізогіпсичні перетворення функціональних груп: заміщення й елімінування</b>	<b>5</b>
1.1. Класифікація функціональних груп за типом окиснення	5
1.2. Перетворення першого рівня	7
1.2.1. Елімінування	8
1.2.2. Реакція Міцунобу	14
1.2.3. Заміщення карбоксильної групи групами першого рівня	21
1.3. Перетворення третього рівня	23
<b>2. Приєднання до кратних зв'язків С–С як ізогіпсичний процес: гідроборкування</b>	<b>33</b>
2.1. Приєднання борану та його похідних	33
2.2. Енантіоселективне гідроборкування	38
2.3. Гідратація алкенів	39
2.4. Інші реакції боранів	41
2.5. Йодолактонізація	46
<b>3. Неізогіпсичні перетворення функціональних груп: окиснення</b>	<b>48</b>
3.1. Окиснення спиртів	48
3.1.1. Окиснення спиртів реагентами на основі Cr (VI)	49
3.1.2. Окиснення спиртів за участю диметилсульфоксиду	52
3.1.3. Сполуки Мангану як окисники спиртів	53
3.1.4. Сполуки Йоду високої валентності в реакціях окиснення спиртів	54
3.1.5. Інші окисники спиртової групи	55
3.2. Окиснення карбонільних сполук	57

3.2.1. Окиснення альдегідів	57
3.2.2. Окиснення кетонів з розривом зв'язку C–C	58
3.2.3. Окиснення кетонів за $\alpha$ -положенням	59
3.3. Епоксидування та гідроксилювання алкенів	62
3.3.1. Неенантіоселективні методи епоксидування алкенів	63
3.3.2. Енантіоселективне епоксидування алкенів	64
3.3.3. Гідроксилювання алкенів	71
3.4. Окиснення алкенів з розривом зв'язку C–C	74
3.5. Окиснення гетероатомних функціональних груп	76
<b>4. Неізогіпсичні перетворення функціональних груп: відновлення</b>	<b>78</b>
4.1. Алюмо- та борогідридні відновники	78
4.2. Діастереоселективне відновлення кетонів	84
4.3. Енантіоселективне відновлення кетонів	85
4.4. Гідрування	88
4.4.1. Енантіоселективне гідрування кетонів	91
4.4.2. Енантіоселективне гідрування алкенів	95
4.5. Метали та їхні сполуки як відновники	96
<b>5. Захист функціональних груп</b>	<b>98</b>
5.1. Захист групи OH	98
5.1.1. Силільний захист	98
5.1.2. Ацильний захист	100
5.1.3. Карбонатний захист	101
5.1.4. Ацетальний захист	103
5.1.5. Етерний захист	104
5.1.6. Захист 1,2- та 1,3-діолів	105
5.1.7. Захист групи OH фенолів	106

5.2. Захист альдегідів та кетонів	107
5.3. Захист карбоксильної групи	108
5.4. Захист аміногрупи	110
5.5. Захист інших груп	111
<b>6. Карбаніони та металоорганічні сполуки</b>	<b>113</b>
6.1. Карбаніони: будова та стійкість	115
6.1.1. Будова карбаніонів	115
6.1.2. Будова літій- та магнійорганічних сполук	118
6.1.3. Стійкість карбаніонів	122
6.2. Добування металорганічних сполук шляхом металювання / депротонування	126
6.2.1. Депротонування за участі основ	127
6.2.2. орто-Металювання	129
6.3. Добування металорганічних сполук шляхом переметалювання	131
6.3.1. Переметалювання за участю металів	131
6.3.2. Переметалювання за участю солей металів	132
6.3.3. Переметалювання за участю металоорганічних сполук	138
6.4. Добування металорганічних сполук заміною галогенів чи інших груп на метал	140
6.4.1. Відновлення металом	140
6.4.2. Відновлення за участю солей аніон-радикалів	143
6.4.3. Обмін галогену за участю металоорганічних сполук	144
6.5. Добування металорганічних сполук шляхом приєднання до кратних зв'язків	149
6.5.1. Відновлення металом	150
6.5.2. Приєднання гідридів (псевдо)металів	151
6.5.3. Приєднання металоорганічних сполук	158



<b>7. Купратні реагенти</b>	<b>164</b>
7.1. Класифікація купратних реагентів	164
7.2. Стабільність купратних реагентів	166
7.3. Використання купратних реагентів	167
7.3.1. Реакції заміщення	168
7.3.2. Карбокупрування алкінів	171
7.4. Реагенти Ямамото	172
7.5. Перегрупування Кочінськи	173
7.6. Станілкупрати	174
<b>8. Реакції сполучення, що каталізуються комплексами Паладію та Купруму</b>	<b>176</b>
8.1. Паладієві каталізатори	176
8.2. Основні реакції паладієвих комплексів	181
8.3. Реакція Хека	181
8.4. Реакції C–C-крос- сполучення за участю елементоорганічних сполук	187
8.4.1. Реакція Стілле	188
8.4.2. Реакція Сузукі – Мійяури	190
8.4.3. Реакція Негіші	195
8.4.4. Реакція Кумади	196
8.4.5. Реакція Хійями	196
8.5. Реакція Соногашири	197
8.6. Конденсація Цуджі – Троста	199
8.7. Реакція Бухвальда – Хартвіга	202
8.8. Сучасні варіації реакції Ульмана	209
8.9. Реакція Чена – Лема	212
<b>9. Карбонільна група як електрофіл у реакціях з металоорганічними сполуками</b>	<b>216</b>
9.1. Реакція Гріньяра	216
9.2. Церієві реагенти	217

9.3. Синтез альдегідів / кетонів із похідних карбонових кислот	219
9.4. Цинкорганічні реагенти	221
9.4.1. Методи одержання цинкорганічних сполук	222
9.4.2. Реакція Реформатського	223
9.5. Реакція Нозакі – Хійяма – Кіші	225
9.6. Діастереоселективне приєднання до карбонільної групи	226
9.6.1. Еволюція моделей діастереоселективного приєднання	227
9.6.2. Модель діастереоселективного приєднання Фелкіна – Ана	227
9.6.3. Модель хелатування за Крамом	228
9.6.4. Діастереоселективне приєднання до аліциклічних кетонів	229
9.7. Енантіоселективне приєднання до карбонільної групи	230
9.8. Реакція Сакураї	233
9.9. Алілбурування	235
9.10. Приєднання до C=N-зв'язків	238
<b>10. Генерування та алкілювання енолятів</b>	<b>242</b>
10.1. Малоновий та ацетооцтовий естери	242
10.2. Алкілювання циклоалканонів: модифікація субстрату	244
10.3. Літієві еноляти	245
10.3.1. Ненуклеофільні основи класу амідів Літію	246
10.3.2. Літієві еноляти кетонів: регіо- та стереоселективність	247
10.3.3. Літієві еноляти карбонових кислот і їхніх похідних	252
10.3.4. Літієві аза-еноляти: похідні імінів і гідразонів	255
10.4. Силіленоляти	260

10.4.1. Силілюючі реагенти	261
10.4.2. Силіленоляти кетонів: регіо- та стереоселективність	262
10.4.3. Силіленоляти естерів	263
10.4.4. Алкілювання силіленолятів $S_N1$ -активними субстратами	264
10.4.5. Алкілювання силіленолятів $S_N2$ -активними субстратами	266
10.5. Титаноеноляти	267
10.6. Бороеноляти	269
<b>11. Альдольні реакції</b>	<b>272</b>
11.1. Класична альдольно-критонова конденсація	272
11.2. Альдольні реакції за участю літєвих енолятів	276
11.3. Альдольні реакції за участю силіленолятів	277
11.3.1. Реакція Мукаями	277
11.3.2. Реакція з ацеталями	278
11.3.3. Генерування вільних енолят-аніонів	279
11.4. Альдольні реакції за участю інших типів енолятів	280
11.5. Діастереоселективність альдольних реакцій	281
11.6. Енантіоселективність альдольних реакцій	287
<b>12. Реакція Міхаеля</b>	<b>290</b>
12.1. Акцептори Міхаеля	291
12.2. Реакція Міхаеля: можливі механізми	293
12.3. Галогеніди як нуклеофіли в реакції Міхаеля	295
12.4. Взаємодія акцепторів Міхаеля з <i>O</i> -, <i>S</i> - та <i>N</i> -нуклеофілами	296
12.5. Реакції Міхаеля за участю C-нуклеофілів як метод створення C–C-зв'язку	297
12.5.1. Приєднання ціанід-аніону до активованого зв'язку C=C	298

12.5.2. С-Нуклеофіли: нітроалкани	299
12.5.3. С-Нуклеофіли: 1,3-дикарбонільні сполуки	301
12.5.4. С-Нуклеофіли: енаміни	303
12.5.5. С-Нуклеофіли: силіленоляти	304
12.5.6. Реакція Сакураї	305
12.5.7. С-Нуклеофіли: органокупрати	306
12.5.8. С-Нуклеофіли: боронові кислоти	312
12.5.9. Використання АТНР в реакції Міхаеля за участю Li- та Mg-органічних сполук як С-нуклеофілів	313
12.5.10. Тандем приєднання – алкілювання	315
12.6. Приєднання за Міхаелем як складова багатостадійних процесів	317
12.6.1. Реакція Бейліса – Гілмана	317
12.6.2. Реакція Штеттера	319
<b>13. Сульфур-стабілізовані карбаніони</b>	<b>321</b>
13.1. 1,3-Дитіани	321
13.2. Монооксиди тіоацеталів	324
13.3. Дитіоацеталі кетенів	326
13.4. Вінілоги "umprolung"-реагентів	327
13.5. Тритіоортоформіат	328
13.6. Іліди Сульфур	329
13.6.1. Реакція Корі – Чайковського	329
13.6.2. Термодинамічний / кінетичний контроль	331
13.6.3. Заміщені іліди	333
13.7. Похідні ціаногідринів – "umprolung"-реагенти	336
<b>14. Олефінування кетонів</b>	<b>339</b>
14.1. Реакція Віттіга	340
14.1.1. Реакція Віттіга: механізм	340
14.1.2. Конфігурація продукту реакції Віттіга	341
14.1.3. Реакція Віттіга за участю специфічних функціоналізованих ілідів	343

14.2. Реакція Хорнера – Уодсворта – Емонса	348
14.3. Реакція Петерсона	350
14.4. Реакція Джуліа	353
14.4.1. Реакція Джуліа типу I (Джуліа – Літгоу)	353
14.4.2. Реакція Джуліа типу II (модифікація Кочинськи)	354
14.5. Титанокарбеноїди	355
14.5.1. Реакція Теббе	355
14.5.2. Реагент Ломбардо	357
14.6. Реакція Такаї	358
<b>15. Синхронні процеси</b>	<b>360</b>
15.1. Електроциклічні реакції	361
15.2. Циклоприєднання	364
15.3. Сигматропні перегрупування	365
15.4. Реакції переносу груп. Енові реакції	368
<b>16. Перегрупування Кляйзена та Коупа</b>	<b>371</b>
16.1. Одержання вихідних речовин для перегрупування Кляйзена	372
16.2. Механізм перегрупування Кляйзена: будова перехідного стану, вплив замісників і стереоселективність	374
16.3. Модифікації перегрупування Кляйзена	380
16.4. Перегрупування Коупа: стереоселективність	387
16.5. Дивінілциклоалкани в перегрупуванні Коупа	388
16.6. Окси-перегрупування Коупа	390
<b>17. [3+2] Циклоприєднання</b>	<b>395</b>
17.1. 1,3-Диполярні сполуки	396
17.2. Аналіз молекулярних орбіталей	398
17.3. Нітрони у [3+2] циклоприєднанні	399
17.3.1. Одержання нітронів. Особливості циклоприєднання за їхньою участю	399

17.3.2. Регіо- та стереоселективність [3+2] циклоприєднання за участю нітронів	401
17.4. Карбоніліліди у [3+2] циклоприєднанні	402
17.5. [3+2] Циклоприєднання за участю нітрилоксидів	404
17.6. Діазоалкани як вихідні речовини для синтезу 1- та 2-піразолінів	406
17.7. Циклоприєднання азидів та алкінів	408
17.7.1. Циклоприєднання за Хьюсеном	408
17.7.2. Циклоприєднання азидів та алкінів: каталіз солями Купруму (I)	409
17.7.3. Циклоприєднання азидів та алкінів: рутенієва модифікація	410
17.8. Синтез тетразолів	411
17.9. Азометинові іліди	412
17.9.1. Методи генерування азометинових ілідів	412
17.9.2. Реакції азометинових ілідів	417
<b>18. Метатезис</b>	<b>423</b>
18.1. Умови реакції та каталізатори метатезису	423
18.2. Механізм метатезису	426
18.3. Крос-метатезис	427
18.4. Метатезис з утворенням циклу	429
18.5. Еніновий метатезис	433
18.6. Метатезис алкінів	434
<b>19. Методи утворення циклопропанів</b>	<b>438</b>
19.1. Реакція Вюрца	438
19.2. Алкілювання енолятів	440
19.3. Реакція Корі – Чайковського	442
19.4. [2+1] Циклоприєднання	446
19.4.1. Карбени та карбеноїди	446
19.4.2. Способи генерації та застосування карбенів	447

19.4.3. Енантіоселективне [2+1] циклоприєднання	454
19.4.4. Реакція Сімонса – Сміта	455
19.5. Реакція Кулінковича	460
<b>20. Методи утворення циклобутанів</b>	<b>467</b>
20.1. Реакція Вюрца	467
20.2. Алкілювання енолятів	469
20.2.1. Алкілювання малонату	469
20.2.2. Алкілювання інших карбаніонів	470
20.3. Ацилоїнова конденсація	471
20.4. Розширення циклопропанів	472
20.5. [2+2] Циклоприєднання	474
20.5.1. Термічне [2+2] циклоприєднання	475
20.5.2. Термічне [2+2] циклоприєднання за участю кетенів	477
20.5.3. Фотохімічне [2+2] циклоприєднання	483
<b>21. Методи утворення циклопентанів</b>	<b>495</b>
21.1. Алкілювання та ацилювання енолятів	495
21.1.1. Циклоконденсації $C_1+C_4$	495
21.1.2. Циклоконденсації $C_2+C_3$	496
21.2. Альдольні циклізації	498
21.3. Реакція Міхаеля	503
21.4. Циклізація алкенілкарбаніонів	505
21.5. Вклинення карбенів	507
21.6. Радикальні циклізації	509
21.7. [3+2] Циклоприєднання	510
21.8. Реакція Посона – Кханда	513
21.9. Реакція Назарова	516
<b>22. Методи утворення циклогексанів</b>	<b>520</b>
22.1. Циклізація 1,5-дикарбонільних сполук	520
22.1.1. Тандем реакція Міхаеля – конденсація	520

22.1.2. Реакція Робінсона	521
22.2. Катіонні циклізації 1,5-полієнів	525
22.3. Реакція Дільса – Альдера	529
22.3.1. Аналіз граничних орбіталей	529
22.3.2. Стереохімія реакції	530
22.3.3. Регіоселективність реакції	532
22.3.4. Каталіз кислотами Льюїса	535
22.3.5. Асиметричний дієновий синтез	535
22.3.6. Синтетичні можливості реакції Дільса – Альдера	537
<b>Перелік     часто вживаних умовних скорочень і позначень</b>	<b>544</b>
<b>Рекомендована література</b>	<b>546</b>



**Навчальне видання**

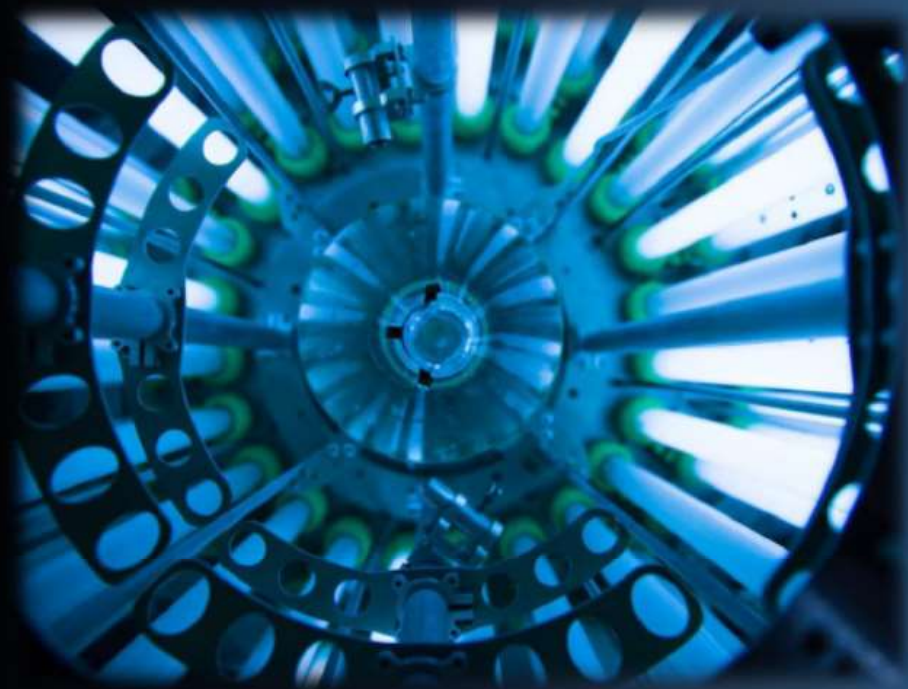
**ГРИГОРЕНКО Олександр Олегович  
ШАБЛИКІНА Ольга Валентинівна**

# **СУЧАСНІ МЕТОДИ ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ**

**Друге видання**

Підручник  
для студентів хімічного факультету

**Оформлення обкладинки: Якименко А.О.**



*„Органічна хімія може звести з розуму. Вона видається мені незвіданим тропічним лісом, повним несподіванок, непрохідними хащами без кінця і краю, куди страшно увійти.“*

**Friedrich Wöhler, 1838**